

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N° 495

ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS FONCTIONNELS DE L'ACIDE ÉTHYLÈNE - DIAMINO - TÉTRACÉTIQUE

T H È S E

pour le Doctorat de l'Université de Lyon

===== Section de Pharmacie =====

présentée et soutenue publiquement devant la
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 21 Décembre 1962

par

CHARBONNIER Claude

né le 13 Janvier 1932

à Saint-Etienne (Loire)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

N°

ÉTUDE DE QUELQUES DÉRIVÉS FONCTIONNELS DE L'ACIDE ÉTHYLÈNE - DIAMINO - TÉTRACÉTIQUE

T H È S E

pour le Doctorat de l'Université de Lyon
==== Section de Pharmacie =====

présentée et soutenue publiquement devant la
Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon

le 21 Décembre 1962

par

CHARBONNIER Claude

né le 13 Janvier 1932
à Saint-Etienne (Loire)



IMPRIMERIE DU FOREZ
F. FREYNET - 17, RUE DU JEU-DE-L'ARC, SAINT-ÉTIENNE

**FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON**

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire,
Membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen,
Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur,
L. REVOL, Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

PROFESSEURS

MM. HERMANN

CIBERT

PONTHUS (détaché à Beyrouth)

DECHAUME

ROCHET

CHAMBON

WERTHEIMER

PAUPERT-RAVAULT

FROMENT

CROIZAT

ENSELME

MALLET-GUY

GUILLEMINET

REVOL

POLLOSSON

PIGEAUD

BOURRET

LEVRAT

SOHIER

DUCLOS

BERNHEIM

JOURDAN

NETIEN

BERTRAND

BADINAND

DREVON

ROCHE

COUDERT

MOUNIER-KUHN

Physiologie.

Clinique urologique.

Physique biologique.

Clinique neuro-psychiatrique et hygiène
mentale.

Thérapeutique chirurgicale et chirurgie
opératoire.

Chimie organique et toxicologie.

Clinique chirurgicale B.

Clinique médicale B.

Clinique et prophylaxie cardio-vascu-
laires.

Clinique médicale C.

Chimie biologique et médicale.

Clinique chirurgicale A.

Clinique de chirurgie orthopédique et
de chirurgie infantile.

Pharmacie galénique et matière médicale.

Clinique gynécologique.

Clinique obstétricale.

Médecine du travail.

Clinique médicale A.

Hygiène et action sanitaire et sociale.

Clinique stomatologique.

Clinique médicale infantile et hygiène
du premier âge.

Biologie médicale et pharmacodynamie.

Botanique et cryptogamie.

Clinique chirurgicale C.

Chimie analytique pharmaceutique.

Pharmacie chimique et pharmacologie.

Médecine légale et déontologie

Parasitologie et pathologie exotique.

Clinique d'Oto-RhinoLaryngologie et
d'Audio-Phonologie.

PAUFIQUE
THIERS

BRUN
CREYSSEL
DARGENT
GUICHARD
GIRARD Paul
LATARJET
PEYCELON
GIRARD Marcel
VACHON
GALY
XXX.
PAPILLON
JEUNE
GONIN

MONNET
BANSSILLON
CHATONNET
GUINET

Clinique ophtamologique.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie
allergologie.
Clinique de pneumo-phtisiologie.
Clinique traumatologique des membres.
Cancérologie.
Anatomie pathologique.
Pathologie générale et expérimentale.
Anatomie.
Pathologie chirurgicale.
Thérapeutique.
Pathologie médicale.
Physio-pathologie des voies respiratoires.
Histologie et embryologie.
Radiologie.
Clinique des maladies infectieuses.
Hydrologie thérapeutique, climatologie
et écologie sociale.
Bactériologie.
Physiologie et pathologie obstétricales.
Physiologie.
Clinique endocrinologique.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER

DORCHE
CIER J.-François
BERTOYE
TRILLAT
FREIDEL

Physique nucléaire appliquée à la mé-
decine.
Technologie pharmaceutique.
Physiologie.
Bactériologie.
Clinique chirurgicale orthopédique.
Clinique stomatologique.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN
CIER René
PERROT

Parasitologie.
Pharmacie chimique et pharmacologie.
Chimie organique et toxicologie.

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Médecine :

MM. FEROLDI
CREYSSEL Roger
DUROUX Emile
BRETTE René
DUMONT Louis
THIVOLET Jean
GARIN Jean-Paul
MORET Robert
BOUCHET Alain
TOMMASI Michel
RIFFAT Georges
JOUVET Michel
FAVRE-GILLY Jean

Anatomie pathologique.
Chimie biologique et médicale.
Anatomie.
Thérapeutique.
Histologie.
Hygiène.
Parasitologie.
Physique.
Anatomie.
Anatomie pathologique.
Hygiène.
Pathologie expérimentale.
Hématologie.

Pharmacie :

MM. ODDOUX Lucien
MALLEIN René
GRAS Jean
PEYRIN Jean-Olivier

Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique.
Chimie biologique.
Physique.

AGREGES EN EXERCICE

MM. PONT Maurice	Médecine générale.
VIGNON Georges	Médecine générale.
REVOL Louis	Médecine générale.
PLAUCHU Marcel	Médecine générale.
TRAEGER Jules	Médecine générale.
MARION Pierre	Chirurgie générale.
MICHAUD Pierre	Chirurgie générale.
JAUBERT-de-BEAUJEU Michel	Chirurgie générale.
SAUTOT Jean	Chirurgie générale.
GUILLEMIN Georges	Chirurgie générale.
BURTHIAULT René	Obstétrique.
GIGNOUX Marcel	Oto-Rhino-Laryngologie.
FRANÇOIS René	Pédiatrie.
DESPIERRES Charles	Médecine générale.
DEVIC Michel	Médecine générale.
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale.
FRANCILLON Jacques	Chirurgie générale.
SAUBIER Eugène	Chirurgie générale.
COLOMB Daniel	Dermatologie.
COLIN Marcel	Médecine légale.
TOLOT François	Médecine du travail.
GUYOTAT Jean	Neuro-Psychiatrie.
SCHOTT Bernard	Neuro-Psychiatrie.
DUMONT Martial	Obstétrique.
BONAMOUR Georges	Ophtamologie.
DURAND Louis	Urologie.
GARDE Alexandre	Médecine générale.
PERRIN André	Médecine générale.
LARBRE François	Médecine générale.
MORNEX René	Médecine générale.
NORMAND Jean	Médecine générale.
MARET Gilbert	Chirurgie générale.
DESCOTES Jacques	Chirurgie générale.
CHASSARD Jean-Louis	Electro-radiologie.
ALLEGRE Georges	Neuro-chirurgie.
HUGONNIER René	Ophtamologie.
FAYSSE Robert	Orthopédie.
GAILLARD Jean	Oto-Rhino-Laryngologie.
KALB Jean-Claude	Pneumo-Phthisiologie.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. BADINAND
DORCHE
BOUCHERLE
MALLEIN.

A MA MERE

Témoignage bien modeste de mon amour et de
ma reconnaissance.

A MA SŒUR

Gage de la grande amitié qui nous unit.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BADINAND

Il nous a accueilli dans son laboratoire et nous a prodigué tout au long de nos années de Faculté et d'Internat, de sages conseils. Sa bienveillance naturelle et sa grande valeur humaine ont su créer le climat de travail et de sympathie, propre à l'élaboration de nos problèmes.

Nous ne saurions assez lui exprimer toute notre gratitude et notre respectueux attachement.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur J. DORCHE

A l'hôpital de la Croix-Rousse, nous avons apprécié pendant plusieurs années ses qualités de chef, sa courtoisie, sa gentillesse. Il nous a donné constamment les preuves les plus attachantes de son amitié agissante.

Nous le prions d'accepter nos remerciements pour l'honneur qu'il nous fait, en siégeant parmi nos juges.

Monsieur le Professeur A. BOUCHERLE

Nous avons apprécié son enseignement, plein de clarté et d'intelligence. Il nous a confié ce travail et nous a prodigué ses conseils et son aide nous consacrant beaucoup de temps. Sa coopération nous a été très profitable et nous y avons beaucoup appris.

Nous lui exprimons avec nos remerciements notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé R. MALLEIN

Il nous a inculqué les qualités du biologiste et de l'analyste. En nous prodigant de généreux conseils il nous a séduit par sa clarté d'esprit et l'immense étendue de ses connaissances.

Nous ne saurions trop lui exprimer notre gratitude et notre affectueux attachement.

Monsieur le Chef de Travaux Pratiques C. QUINCY

Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance pour les longs moments qu'il nous a consacrés. Nous n'avons jamais fait appel en vain à l'étendue et à la précision de ses connaissances.

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE
DE CHIMIE ANALYTIQUE

A TOUS MES CAMARADES DE L'INTERNAT
EN PHARMACIE DE LYON

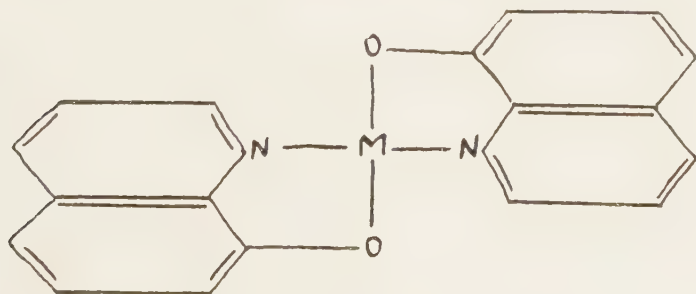
INTRODUCTION

De nombreuses molécules organiques ont le pouvoir de former avec les métaux, des complexes internes. Pour traduire la stabilité de la plupart de ces complexes, on a créé la dénomination de chélates, appellation dérivée de l'image d'une pince de crabe où le métal est serré entre deux atomes électro-négatifs.

Ces composés sont caractérisés par la présence de liaisons de coordination, c'est-à-dire par le partage entre l'ion ou l'atome de métal et l'atome ou l'ion de la copule organique, d'une paire d'électrons. Il n'existe pas de différences essentielles que l'on ait une liaison de coordination ($X \leftarrow M$) ou une liaison de covalence classique ($X \text{ --- } M$).

De nombreux ouvrages, depuis le traité de Martell et Calvin (24), paru en 1952, sont consacrés à l'étude des chélates métalliques.

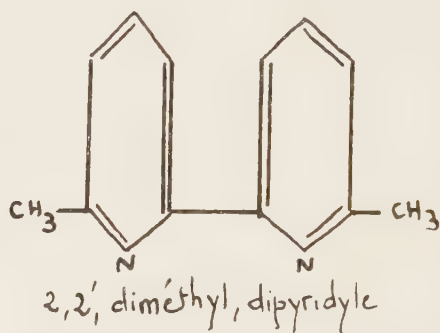
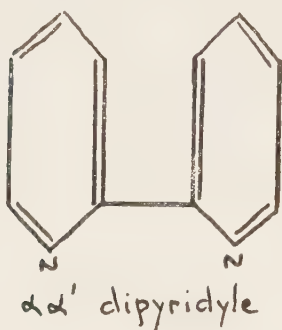
La formation de chélates stables implique un certain nombre de conditions, en ce qui concerne d'abord la structure chimique de l'agent chélateur lui-même. Les cycles les plus stables sont ceux formés de 5 chaînons (y compris le métal) ou de 6 chaînons si ceux-ci comportent deux doubles liaisons. Il en résulte que la position respective, dans la molécule, des groupements donneurs d'électrons conditionne dans une large mesure les propriétés chélatantes. Par exemple, des sept hydroxyquinoléines isomères seule l'oxine ou 8-hydroxyquinoléine est douée d'une telle activité et permet la formation de complexes, du type suivant :



complexe de l'oxine

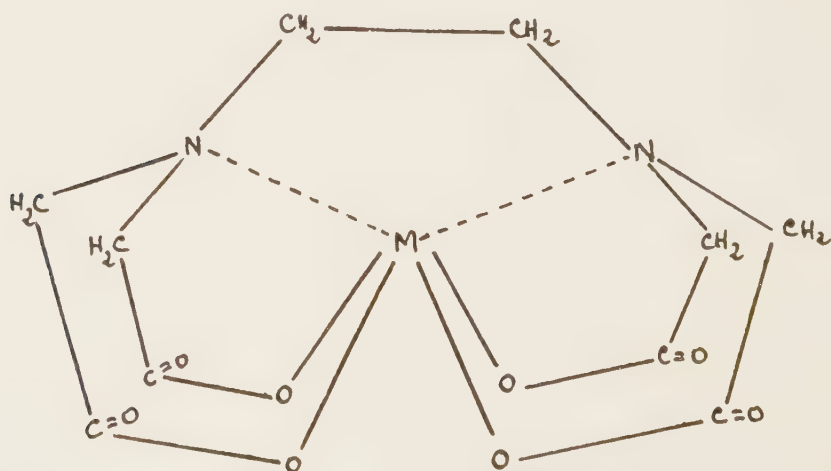
(24) MARTELL A., CALVIN M. (1956), WENDEL LATIMER ED., ENGLEWOOD N.J.

Par ailleurs, il faut noter aussi que des encombrements stériques peuvent empêcher la formation de ces complexes ; ainsi contrairement à l' α, α' dipyridyle, le 2,2', diméthyl dipyridyle n'est pas un chélateur du fer bivalent.



Si le chélateur ne contient que deux groupements donneurs d'électrons, le chélate ne forme qu'un seul hétérocycle et est dit « bidenté » ; s'il contient trois groupements donneurs d'électrons deux hétérocycles peuvent se former et il est dit « tri-denté ». Il est classique d'observer des chélates polydentés qui sont les plus stables : les porphyrines par exemple

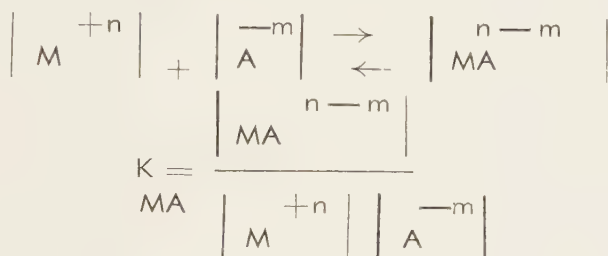
Les chélates formés par l'E.D.T.A. ont la possibilité d'être hexadentés, grâce aux 6 groupements donneurs d'électrons que contient la molécule :



Dérivé hexadenté de l'E.D.T.A

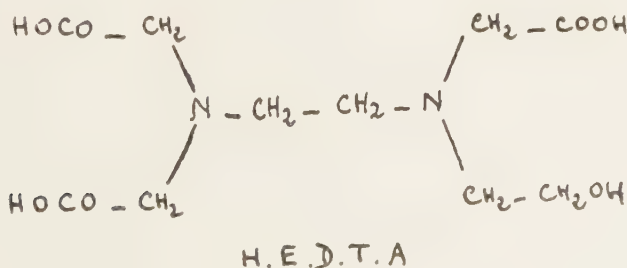
Mais la stabilité du chélate n'augmente pas avec un nombre de groupements donneurs d'électrons supérieurs à 6.

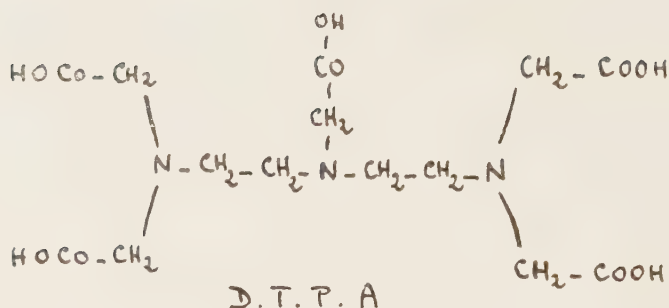
Pour un grand nombre d'agents chélateurs, la stabilité des chélates varie aussi avec la nature du métal chélaté. Elle est déterminée par la constante de la réaction d'équilibre :



Cette constante K est conditionnée entre autre par la nature même des groupements responsables de la chélation. C'est ainsi que les groupements azotés basiques, aminés ou nucléaires, peuvent être considérés comme les plus actifs, et pour plusieurs métaux de la série de transition les composés poly-aminés sont doués de propriétés chélatantes supérieures à celles d'acides di et tri-aminés polycarboxyliques, tels l'E.D.T.A. et l'acide diéthylène-triamine-pentacétique (D.T.P.A.).

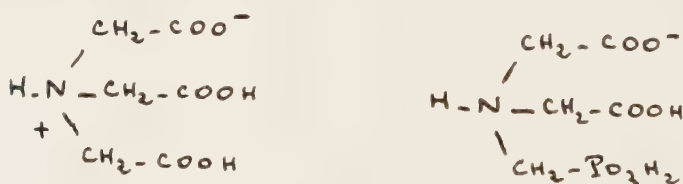
Le remplacement d'un groupement carboxylique par un hydroxyle alcoolique ou phénolique renforce aussi dans quelques cas l'activité chélatante. Il en est ainsi de l'acide N-hydroxyéthyl-éthylène-diamine-triacétique (H.E.D.T.A.) dont le chélate ferrique est beaucoup plus stable à pH alcalin que celui de l'E.D.T.A.





La chélation, par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs groupements thiols, est particulièrement intéressante dans le cas d'ions métalliques peu basiques, tels que le zinc et le cuivre.

Dans le groupe des dérivés amino-polycarboxyliques, le remplacement de carboxyles, par des chaînes méthylènes phosphoniques, augmente l'activité chélatante (33).



Mais il est difficile d'établir des règles générales dans ce domaine, car par exemple, la substitution d'un ou plusieurs chaînons acétiques de l'E.D.T.A. par des groupements méthylènes phosphoniques conduit à des agents chélateurs médiocres (37).

A la lumière de ces quelques exemples visant l'obtention d'une chélation optima, par modification de la structure propre des agents chélateurs, nous avons essayé dans notre travail, de modifier la nature même des groupements donneurs d'électrons de la molécule d'E.D.T.A. Or si un nombre considérable de publications visent l'utilisation de l'E.D.T.A. soit en chimie analytique (dosage des éléments métalliques), soit en chimie biologique (étude des métallo-enzymes), soit en thérapeutique (utilisation de la chélation dans un certain nombre d'intoxications) par contre, il existe très peu de publications concernant les dérivés organiques de cet acide.

(33) Schwarzenbach, Ackermann, Rusckstuhl, *Helv. Chim. Acta*, (1949), **32**, 1175.

(37) Westerback S., Martell A., *Nature* (1956), **118**, 321.

Le but que nous avons poursuivi est d'essayer d'obtenir le plus grand nombre possible de ces dérivés. Leur étude peut être intéressante pour l'organicien, pour l'analyste et même éventuellement pour le thérapeute.

Notre travail s'est limité à la mise au point de quelques dérivés synthétiques de l'E.D.T.A.

Nous exposerons le résultat de nos travaux selon le plan suivant :

1° - **Généralités sur l'acide éthylène-diamino-tétracétique :**

- Synthèses et préparations ;
- Propriétés physiques ;
- Propriétés chimiques et applications.

2° - **Travaux personnels :**

- Action des agents de chloruration ;
- Essai de préparation des anhydrides de l'E.D.T.A.

A) **Préparation de dérivés tétra-substitués :**

- Préparation des esters de l'E.D.T.A. ;
- Préparation de dérivés immédiats des esters ;
- Préparation des amides ;
- Préparation de l'hydrazide et de ses dérivés immédiats.

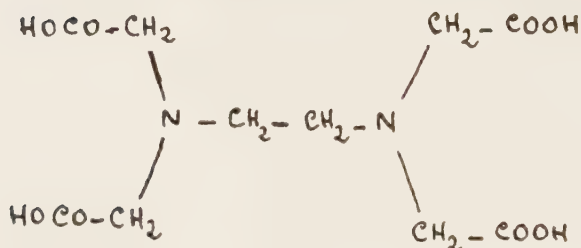
B) **Préparation de dérivés disubstitués.**

3° - **Discussion.**

4° - **Conclusion.**

GENERALITES SUR L'ACIDE ETHYLENE-DIAMINO-TETRACETIQUE

L'Acide Ethylène-Diamino-Tétracétique



L'acide éthylène-diamino-tétracétique est connu depuis déjà de nombreuses années, puisque l'I.G. Farben Industrie en donne la première la préparation, le 20 octobre 1936, dans le brevet français n° 811.938 (15). Au début, il n'a pas semblé connaître la pleine application qu'on lui prête aujourd'hui et ce n'est qu'à partir de 1948 environ que son efficacité a été éprouvée.

Il est connu sous différents noms déposés et autres synonymes : Acide E.D.T.A., acide éthylène-bis (imino-diacétique), Tétralon B, Trilon B, Versène, Nullapon, Perma-Kleer, R.N. Water Softener, Complexon, Célonex, Célon A.T.H.

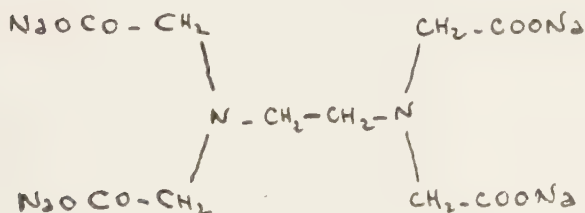
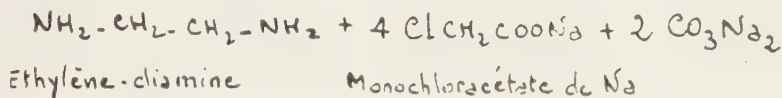
Synthèse et Préparation

C'est un dérivé de l'éthylène-diamine, quatre fois substituée par l'acide acétique. C'est une molécule symétrique, sans activité sur la lumière polarisée.

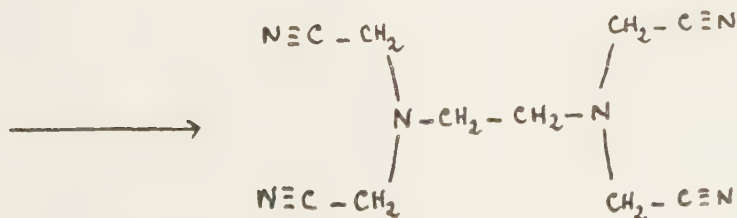
1) La première méthode de préparation est celle fournie par l'I.G. Farben Industrie, la plus ancienne.

(15) Chem. Abst. (1937), 31, 1044.

En chauffant en solution aqueuse du carbonate de sodium avec un mélange d'éthylène-diamine et de monochloracétate de sodium on arrive à un composé qui est le sel tétrasodique de l'acide éthylène-diamino-tétracétique. Il est connu sous diverses appellations : Célon E, Célon I.S., Célon H.



2) La deuxième méthode proposée utilise la méthode de Strecker pour la préparation des amino-acides. L'acide cyanhydrique ou un de ses sels alcalins, réagit sur les aldéhydes d'ammoniac ou sur l'imine correspondante, pour donner un nitrile, qui, hydrolysé ensuite par un acide ou un alcali, peut conduire à l'E.D.T.A. Ici c'est le cyanure de sodium qui réagit sur l'éthylène-diamine et le méthanal.



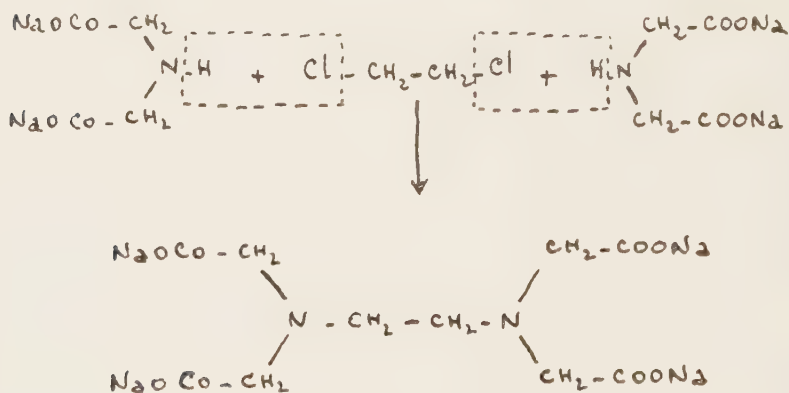
Nitrile de l'E.D.T.A

Le stade nitrile intermédiaire paraît avoir donné des difficultés de préparation et de rendements, car deux ou trois méthodes différentes sont proposées pour obtenir ce nitrile dans les meilleures conditions.

a) L'I.G. Farben Industrie utilise l'acide cyanhydrique en solution, chauffé à 35° avec le formol et de l'acide sulfurique pur, et l'éthylène-diamine est ajoutée, goutte à goutte, sans augmentation de température. Le nitrile formé est séparé par filtration (15), (16), (27).

b) Un brevet allemand utilise au départ, le dicyanure d'éthylène-diamine $(\text{CH}_2\text{NH}_3)_2 (\text{CN})_2$. Une molécule de produit est mise en contact avec quatre molécules de formol, 0,2 mole d'acide sulfurique et 3,9 moles d'acide cyanhydrique dans deux litres d'eau. Le nitrile est ainsi préparé en quelques minutes ; l'hydrolyse acide de ce nitrile donne l'acide E.D.T.A. ; l'hydrolyse alcaline (lessive de soude) offre le dérivé tétrasodique de l'E.D.T.A. (6).

3) Le troisième procédé proposé utilise l'acide imino-diacétique sur lequel réagit le dichlorure d'éthylène symétrique (17).



(15) I.G. Farben Industrie : Chem. Abst. (1937), 31, 1044.

(16) I.G. Farben Industrie : Chem. Abst. (1939), 33, 2913.

(27) Rexolin Chemical Aktiebolag : Chem. Abst (1950), 54, 1322.

(6) Bergwerksgesellschaft Hibernia Akt. Ges. : Brevet allemand N° 1.064.952, 10 septembre 1959, Chem. Abst. (1961), 55, 10.323

(17) Imp. Chem. Indus. Brevet américain N° 2.419.158 (1947).

4) On peut aussi l'obtenir, par oxydation, au moyen de l'hydroxyde de potassium, à haute température. Cette méthode présente un intérêt plus scientifique que pratique, en raison des faibles rendements. Elle consiste à chauffer au bain d'huile à 230-260° pendant 17 heures un mélange de 0,5 mole de N.N.N.N. tétrakis (2-hydroxyéthyl) éthylène-diamine et 198 grammes de l'hydroxyde de potassium à 85 %, on obtient 17,5 % du sel potassique de l'E.D.T.A. (18).

PROPRIETES PHYSIQUES DE L'E.D.T.A.

L'acide E.D.T.A. est une poudre microcristalline blanche. Son point de fusion au bloc de Maquenne est de 235-236°.

Solubilités :

a) Dans l'eau :

L'acide E.D.T.A. est pratiquement insoluble dans l'eau froide.

A 80°, la solubilité est plus grande, et elle est totale à 100°, après ébullition prolongée. - Une cristallisation incomplète du produit en solution apparaît avec le refroidissement.

L'acide E.D.T.A. est donc plus soluble à chaud qu'à froid dans l'eau. C'est un moyen de purification.

Le pH de ses solutions saturées est de 2,74.

b) Dans les solvants organiques :

L'insolubilité est totale à chaud et à froid dans le benzène, le dioxanne, le méthanol, l'éthanol, le dichloréthane, le chloroforme, le toluène.

c) La lessive de soude :

dissout le produit complètement. En neutralisant par l'acide chlorhydrique, jusqu'à $\text{pH} = 7$, on n'a pas de recristallisation du produit en solution.

(18) Brevet américain N° 2.384.816, 18 septembre 1945.

PROPRIETES CHIMIQUES ET APPLICATIONS

L'acide E.D.T.A. est un tétra-acide dont les constantes de dissociation pour les quatre fonctions acides sont les suivantes (31) :

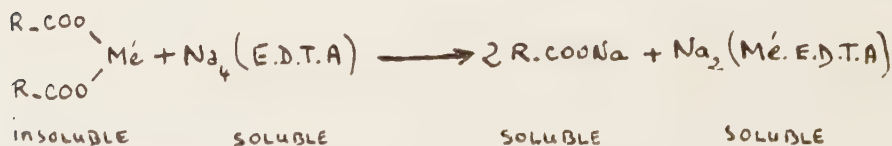
$$\begin{aligned} \text{pK}_1 &= 2,0 \\ \text{pK}_2 &= 2,67 \\ \text{pK}_3 &= 6,16 \\ \text{pK}_4 &= 10,26 \end{aligned}$$

On sait la remarquable propriété de cet acide de fournir avec la plupart des métaux di et trivalents (Mg, Al, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Co, Cu, Zn, Pb, etc...) des complexes dans lesquels le métal perd la plupart de ses propriétés caractéristiques. On donne une explication de ce phénomène en avançant que le métal et l'E.D.T.A. contractent entre eux des liaisons de covalence et d'électrovalence.

Cet effet séquestrant de l'E.D.T.A. a reçu maintes applications, tant en chimie analytique quantitative ou biologie que dans le domaine de la grande industrie : textiles, savonneries, détergents, sucreries, œnologie, métallurgie, caoutchouc, décontamination radioactive.

a) Dans les savonneries.

Les savons d'acides gras possèdent les propriétés bien connues, de former des sels insolubles avec les ions alcalino-terreux de l'eau dure, ce qui entraîne une diminution du pouvoir moussant, détergent et émulsionnant. L'adjonction aux savons de petites quantités de sel tétrasodique de l'E.D.T.A., permet d'éviter ces inconvénients, en empêchant la formation de savons calciques et magnésiens insolubles ou en dissolvant ceux qui se seraient déjà formés, selon la réaction (23) :



(31) Schwarzenbach et Ackermann, Helv. Chim. Acta (1948), **31**, 1029-1048.

(23) Martell et Berswirth, Proc. Sci. Sect. Toilet, Goods Assoc. (1948), **10**, 26-30.

Il sert aussi à la clarification des savons liquides, due à la présence d'insaponifiable ; il augmente leur pouvoir moussant et détergent ; il empêche leur rancissement, dû à des traces de cobalt, cuivre ou fer (22).

Il a aussi un rôle d'anti-oxydant, d'abord en séquestrant les métaux, catalyseurs de l'oxydation et en second lieu, il agit lui-même comme accepteur d'oxygène, donc comme réducteur (34). Il est aussi ajouté aux dentifrices, en raison de ses propriétés détartrantes.

b) **Dans les textiles.**

Beaucoup de colorants sont sensibles à la présence d'ions métalliques : ainsi les colorants acides sont sensibles au fer et au cuivre ; les azoïques donnent des teintes plus ternes en présence de fer. Le sel tétrasodique de l'E.D.T.A. peut remédier à ces inconvénients, donc être un auxiliaire précieux pour le teinturier (12), (1).

Grâce à lui aussi, les fibres textiles deviennent plus blanches et plus souples, lors du débrouillissage. Les apprêts à l'amidon deviennent plus blancs par suppression des précipités d'alcalino-terreux. L'imprégnation des tissus par le caoutchouc (vulcanisation) sera meilleure si le tissu est lavé avec l'E.D.T.A. pour éliminer les traces de cuivre, de fer ou autres métaux qui peuvent affecter l'émulsion ou modifier la stabilité et la couleur du tissu caoutchouté. Il est notoire que des quantités très minimes de cuivre altèrent complètement la qualité de la vulcanisation (9).

c) **Dans les agents antiseptiques et en pharmacie.**

Les sels de l'acide E.D.T.A. peuvent servir à la stabilisation des vitamines, d'extraits de foie, d'adrénaline, d'enzymes et d'autres liquides physiologiques, sensibles à des traces de métaux.

Le sel tétrasodique est aussi préconisé pour stabiliser les solutions aqueuses d'acide ascorbique, en retardant l'oxydation catalysée par le cuivre (19).

(22) Lever Bros et Unilever L.D.T., Br. P. N° 574.504, 8 janvier 1946.

(34) Singer et Berswirth, Soap. Sanit. Chem. 26, N° 3, 45-47, **73**.

(12) Grundy, J. Soc. Dyers Colorists (1938), **51**, 377.

(1) Armfield, J. Soc. Dyers Colorists, (1948), **64**, 252.

(9) Fiat, Final Report, N° 644, App. N° 19, 127-134.

(19) Hubert Jäger, Pharmazie, (1948), **3**, 536-537.

En thérapeutique, il est peu toxique aux doses habituelles d'emploi. Il est utilisé dans les lithiases rénales où il dissout les calculs d'oxalates, d'urates et de phospho-carbonates, contenant tous du calcium (28). Il élimine aussi les ions toxiques de l'organisme : plomb, bismuth (5).

d) Dans la chimie de synthèse.

L'E.D.T.A. peut s'employer avec succès dans les cas où la présence d'ions métalliques ou alcalino-terreux affectent défavorablement les rendements.

e) En chimie analytique.

— Lors de la formation de complexes E.D.T.A., il y a libération d'ions H^+ , donc chute de pH, ce qui peut être contrôlé par colorimétrie, potentiométrie ou polarographie.

— Certains colorants organiques donnent des composés colorés avec des ions : ces composés peuvent être détruits en séquestrant l'ion par l'E.D.T.A.

— Comme une molécule d'E.D.T.A. séquestre un atome de cation, il est possible en utilisant des solutions titrées de l'E.D.T.A. de calculer la quantité de cation présente (32).

f) En agriculture.

Certains complexes de métaux lourds avec cet acide peuvent servir de fongicides et ils ne présentent qu'une faible toxicité vis-à-vis des végétaux, en égard à la faible ionisation du métal lourd. On l'a encore utilisé comme clarifiant des vins, des vinaigres, pour stabiliser certaines matières alimentaires (jus de fruits, crèmes glacées, vitamines).

Il y aurait encore de multiples applications à décrire : désincrustation des chaudières, élimination d'ions radio-actifs, séparateur des terres rares, récupération de l'uranium dans un mélange de sels, tannage de cuirs, galvanoplastie, photographie, etc...

(28) S. Reymond et R.F. Gehres, *Pros. Soc. Expt. Biol. Méd.* (1950), **74**, 715.

(5) A. Badinand et C. Quincy, *Thérapie*, (1959), **14**, 888.

(32) Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta* (1946), **29**, 811-818.

Bref, devant l'éventail étendu de ses applications, nous nous sommes demandés, s'il n'était pas possible d'améliorer cette molécule d'E.D.T.A. en créant des dérivés organiques de cet acide. Eventuellement, ces dérivés pouvaient jouir des mêmes propriétés que l'E.D.T.A. lui-même ou avoir une action pharmacologique bien particulière.

Il nous a paru intéressant de fixer sur cette molécule de base divers groupements fonctionnels dont certains étaient capables de modifier l'orientation pharmacodynamique. L'E.D.T.A. possède quatre fonctions acides représentant autant de centres réactifs, susceptibles de conduire à un grand nombre de dérivés, non encore décrits à notre connaissance.

Pour permettre à la molécule d'entrer en réaction, il était tout d'abord nécessaire de transformer les carboxyles en groupes plus fortement réactifs.

Etonnés de ne trouver dans la littérature, aucune mention de ces composés, nous avons tenté leur préparation.

II

TRAVAUX PERSONNELS

I. — ACTION DES AGENTS DE CHLORURATION SUR L'ACIDE ETHYLENE-DIAMINO-TETRACETIQUE

Notre idée première fut de nous adresser aux divers chlorures correspondant à la substitution progressive des quatre groupes carbonyles de la molécule E.D.T.A. Mais nous avons constaté que l'acide ne se laisse pas transformer en chlorure d'acide, quels que soient les agents de chloruration employés.

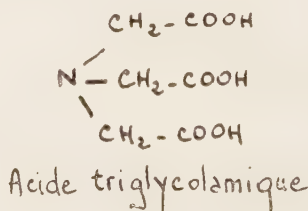
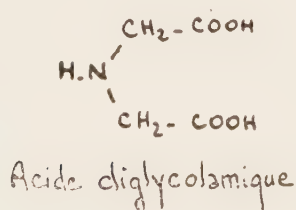
Le chlorure de thionyle, en solution dans le toluène ou en l'absence de solvant, laisse la molécule intacte, même après un chauffage prolongé.

Le pentachlorure de phosphore utilisé sans solvant, provoque par chauffage, une décomposition de la molécule, avec dégagement d'anhydride carbonique. A partir du mélange formé, résineux, noir, il ne nous a pas été possible d'isoler un composé défini.

Nous avons pensé utiliser une méthode classique dans la série des amino-acides : celle de Fischer (10). Cet auteur conseille de faire réagir le pentachlorure de phosphore en solution dans le chlorure d'acétyle ; mais en suivant exactement ses indications, nous ne sommes pas parvenus au but fixé ; l'acide E.D.T.A. restant inattaqué.

Il en est de même avec le trichlorure de phosphore et l'oxychlorure de phosphore.

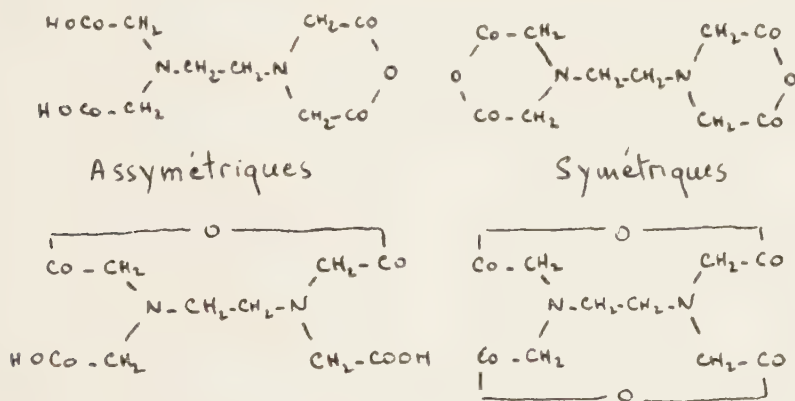
Les chlorures de l'acide E.D.T.A. semblent donc inaccessibles par les méthodes habituelles. Un fait identique avait été rapporté par divers auteurs, pour les acides amino-diacétiques et nitro-o-triacétiques (acides di et triglycolamiques).



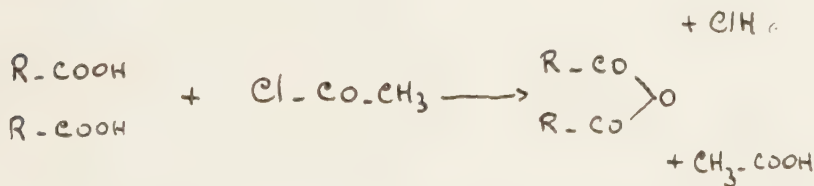
(10) E. Fischer, Ber. (1903), 36, 2099 et 2594.

2. — ESSAI DE PREPARATION DES ANHYDRIDES DE L'E.D.T.A.

Devant l'échec rencontré dans l'obtention des chlorures d'acide, nous avons essayé de préparer les anhydrides du même E.D.T.A. Cet acide peut en effet fournir quatre anhydrides différents.



Nous avons utilisé la méthode générale de préparation qui fait agir l'anhydride acétique ou le chlorure d'acétyle sur les acides gras, en présence d'une base tertiaire (Pyridine), pour éliminer l'acide chlorhydrique formé qui, pourrait réagir sur l'anhydride naissant.



L'acide E.D.T.A. reste insoluble dans le milieu et aucune réaction apparente n'est amorcée ; l'acide, là encore, reste inattaqué. On constate simplement un brunissement dû au commencement de destruction de la matière organique.

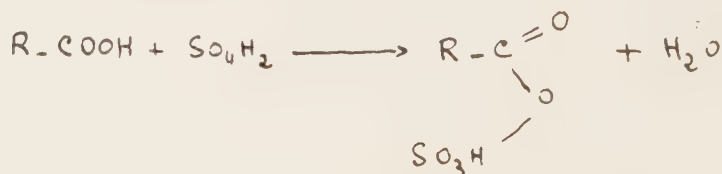
Devant ces échecs, nous avons alors décidé de nous adresser aux esters de l'E.D.T.A. qui nous paraissaient plus facilement abordables.

A) PREPARATION DE DERIVES TETRA-SUBSTITUES DE L'E.D.T.A.

I. — Estérification de l'Acide Ethylène-Diamino-Tétracétique

Bien que cet acide ait suscité un très grand nombre de travaux, tant en chimie analytique qu'en biologie, la littérature contient fort peu de renseignements sur les dérivés fonctionnels de cet acide.

Dans un brevet américain (7), on trouve la préparation d'un ester tétrabutylique. La méthode utilisée est celle de Meyer, générale pour la préparation des esters, par formation d'un anhydride mixte entre l'acide réagissant et l'acide sulfurique.



Cet anhydride intermédiaire réagit sur le butanol et régénère l'acide sulfurique. Nous avons essayé de préparer cet ester par ce procédé mais sans résultat défini, car ni la purification, ni les constantes physiques de ce composé ne sont décrites.

Dans un autre brevet américain (35), mention est faite d'esters de l'acide E.D.T.A. et d'alcools gras, utilisables comme adjuvants de lubrification, mais sans que leur préparation soit détaillée.

(7) F.S. Berswirth, Brev. Am. n° 2.428.353, Chem. Abst. (1947), **41**, 923.

(35) Standard Oil Dev. Co., Brev. Am. N° 2.680.094, Chem. Abst. (1954), **48**, 9860.

Pour l'obtention régulière de ces esters, nous avons adopté la méthode de Fischer (11), applicable aux amino-acides en chauffant l'acide avec un grand excès de l'alcool correspondant à l'ester à préparer, en présence d'un courant rapide d'acide chlorhydrique gazeux et sec. L'acide E.D.T.A. ne tarde pas à se dissoudre et en deux heures au plus, la réaction est terminée. Le milieu a alors une teinte légèrement ambrée.

La solution obtenue ne laisse pas précipiter l'ester sous la forme de son chlorhydrate ; l'excès d'alcool est alors éliminé dans le vide par distillation. Le résidu obtenu est très visqueux, très hygroscopique et ne se laisse pas obtenir sous forme solide. Il est repris par le minimum d'eau et alcalinisé avec précaution par l'hydroxyde de sodium, et l'ester basique libéré est extrait par l'éther. Après élimination de l'éther, le résidu est purifié par distillation dans le vide.

Cette distillation dans le vide n'entraîne en général aucune modification de la molécule ; cependant dans quelques cas, on note une décomposition partielle qui vient abaisser le rendement de la réaction. Aussi à propos de la préparation de l'ester éthylique, nous donnerons une méthode d'extraction plus longue, mais donnant un rendement constant, sans aucune altération du produit.

Dans tous les cas, nous avons obtenu des tétra-esters sans qu'il soit possible de saisir les termes intermédiaires de l'estérification.

Remarques.

Bien que cette méthode nous ait paru très générale, nous avons cependant relevé quelques échecs.

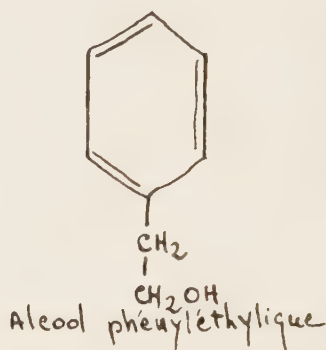
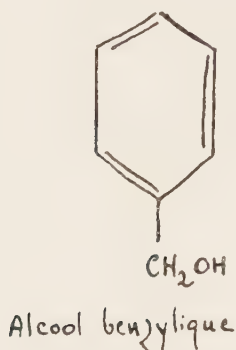
Dans le cas du glycol, $\text{CH}_2\text{-OH-CH}_2\text{-OH}$

bien que l'acide E.D.T.A. se dissolve normalement au cours de l'opération dans un temps plus court, la suite des manipulations, cependant, ne nous a pas conduits à l'ester désiré. Le seul produit défini isolé était le di-glycol.

(11) E. Fischer, Ber. (1901), **34**, 433.

Avec les alcools benzylique et phényléthylque

l'action de l'acide chlorhydrique gazeux nous a conduits à la formation des chlorures de benzyle et de phényléthyle et l'acide E.D.T.A. reste non modifié.



l'action du gaz chlorhydrique semble détruire en partie la molécule d'alcool avec formation de chlorure d'ammonium et il se forme un sel entre E.D.T.A. et diméthyl-amino-éthanol par addition.

Pour ces trois derniers alcools, nous avons alors préparé le chlorure correspondant par action du chlorure de thionyl. La distillation fractionnée dans le vide nous a donné les chlorures de benzyle et de phényléthyle. Pour le diméthyl-amino-éthanol, nous passons par le stade chlorhydrate du chlorure d'amino-éthanol très stable qui nécessite un déplacement alcalin et extraction par l'éther pour obtenir le chlorure à l'état de base. Nous avons alors fait réagir sur ces chlorures, les sels tétrasodiques et disodiques de l'E.D.T.A., au sein de l'alcool absolu, avec des temps de chauffe, allant de deux heures à trente heures ; les sels sodiques de l'E.D.T.A. au bout de ce temps, restent insolubles et la recherche qualitative du chlorure de sodium qui devrait normalement se former si la réaction démarrait, est négative.

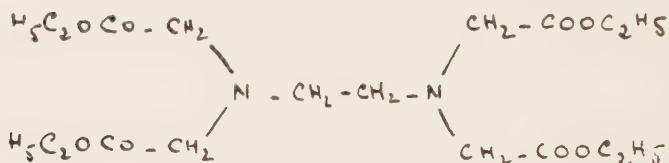
Nous n'avons donc pu préparer ces trois esters de l'E.D.T.A.

PROPRIETES DE CES ESTERS

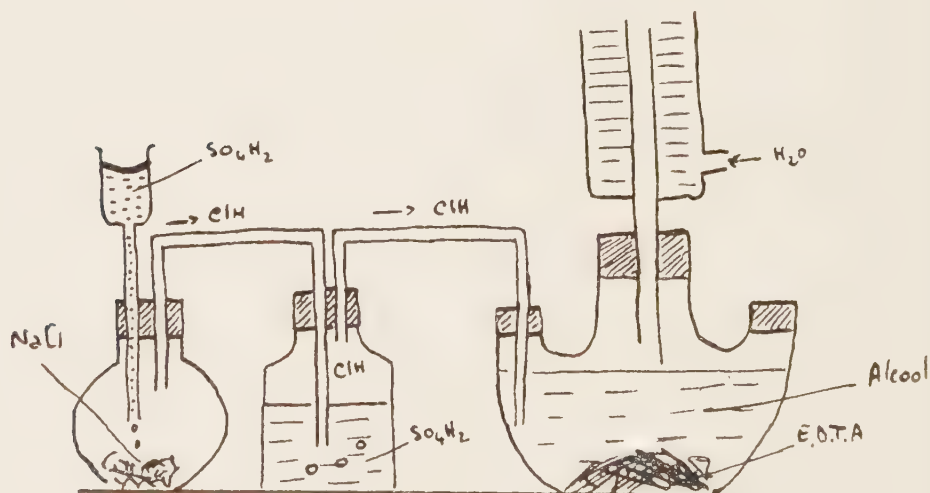
Les tétra-esters obtenus sont des liquides, huileux, incolores ou légèrement colorés en jaune clair. Seul l'ester tétra-éthylique cristallise. Absolument insolubles dans l'eau, ils s'y dissolvent lentement en milieu alcalin.

Ils sont par contre très solubles dans les solvants organiques : éther, méthanol, éthanol, dioxanne, en particulier.

PREPARATION DE L'ESTER TETRA-ETHYLIQUE DE L'ACIDE ETHYLENE-DIAMINO-TETRACETIQUE



20 g. d'acide E.D.T.A. (0,033 mole) sont chauffés avec 400 ml. d'éthanol absolu dans un ballon à trois tubulures de un litre muni d'un réfrigérant ascendant et d'un tube d'arrivée d'acide chlorhydrique gazeux. Lorsque l'alcool est porté à l'ébullition, on fait arriver un courant rapide d'acide chlorhydrique gazeux, sec, tout en maintenant le chauffage. En deux heures environ, l'acide E.D.T.A. est dissous.



La solution alcoolique est alors évaporée dans le vide, le résidu est repris dans 100 ml. d'eau et additionné de 100 ml. d'éther, puis alcalinisé par une solution d'hydroxyde de sodium à 30 %, ajoutée goutte à goutte, en refroidissant et en agitant après cha-

que addition, de façon à ce que l'ester passe aussitôt en solution dans l'éther. L'éther est décanté, lavé à l'eau et séché quelques heures sur le sulfate de sodium anhydre et ensuite éliminé dans le vide. Le résidu, distillé dans le vide, donne le tétra-ester éthylique de l'E.D.T.A., passant à 195-196° sous 3 mm. de Hg. (ou à 231-232° sous 9 mm. de Hg. (a).

Le rendement par ce moyen est assez faible : de l'ordre de 36 %.

Obtention d'un ester éthylique cristallisé et pur

Comme la distillation fractionnée sous vide entraîne parfois des modifications de la molécule avec décomposition, nous avons apporté quelques petites améliorations dans le procédé d'extraction et réussi à cristalliser l'ester pur sans distillation sous vide.

Le mode de préparation est le même, mais au lieu de déplacer la base par l'hydroxyde de sodium à 33 %, on préfère utiliser le carbonate de calcium pulvérulent et anhydre qui donne un intense dégagement de gaz carbonique avec formation de chlorure de calcium. On extrait alors trois fois à l'éther. On sèche l'éther sur le sulfate de sodium anhydre et on le distille sous vide. On chauffe le résidu fait, d'ester, de traces d'alcool et d'eau, à feu doux ; en surveillant la température, jusqu'à 105-110° ; tout l'alcool et l'eau sont éliminés, et l'ester non décomposé, reste pur et liquide ; refroidi à la glacière et par grattage des parois, il cristallise complètement en cristaux très légèrement citrins et un peu onctueux. On les lave à l'eau et on les fait sécher une nuit sous vide sulfurique, leur point de fusion (32-35°) étant trop bas pour un séchage complet et rapide à l'étuve. Le rendement est très constant, de l'ordre de 40 % de la théorie.

Propriétés de l'ester éthylique de l'E.D.T.A.

C'est une huile jaune pâle qui cristallise en gros cristaux citrins : point de fusion : 32-35° (b).

Il est soluble dans l'éther, l'alcool, insoluble dans l'eau, à chaud et à froid.

(a) Les points d'ébullition indiqués dans notre travail ne sont pas corrigés.

(b) Tous les points de fusion ont été déterminés au Bloc de Maquenne; ils sont tous corrigés

Formule brute : $C_{18} H_{32} O_8 N_2$

Masse moléculaire : 404

Analyse : Azote : calculé : 6,93 %
trouvé : 6,88 % (a)

Masse moléculaire par saponification :
trouvé : 396
calculé : 404

Cinétique de la réaction de saponification

Une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium saponifie les quatre fonctions esters en quelques minutes à l'ébullition, ce qui permet le calcul de la masse moléculaire.

Prise d'essai : 1,002 g. d'ester,
25 ml. d'hydroxyde de potassium alcoolique N/2.

On saponifie une heure, au bain-marie bouillant, avec réfrigérant à reflux.

Dosage de la potasse en excès par l'acide sulfurique N/2 ; il faut 5,1 ml. pour neutraliser l'excès d'hydroxyde de potassium N/2 en présence de phénol-phtaléine.

25 ml. de KOH N/2 $\rightarrow$ 24,75 ml. de $SO_4 H_2$ N/2,
donc $24,75 - 5,1 = 19,65$ ml. de KOH N/2 fixées pour la saponification.

Ce qui donne comme indice :

$$\frac{19,65 \times 28,05}{1,002} = 550 \text{ mg. de potasse pour 1 gr. d'ester.}$$

L'hydroxyde de potassium a pour poids moléculaire : 56.

L'ester tétra-éthylrique a comme poids moléculaire théorique : 404.

Il consomme donc par molécule :

$$\frac{0,55 \times 404}{56} = 3,96 \text{ molécules de potasse,}$$

soit 4 molécules de potasse.

(a) Sauf indication, tous les dosages d'azote ont été réalisés par la méthode de Kjeldahl.

A froid la molécule d'ester consomme une quantité d'hydroxyde de potassium inférieure. En général, au bout de deux ou trois minutes, deux molécules d'hydroxyde de potassium ont disparu. Si l'on poursuit l'hydrolyse à froid, les variations enregistrées sont très faibles et, après un temps très long (18 heures) ont tend vers un maximum qui s'approche de l'hydrolyse de trois fonctions esters par la potasse.

Nous n'avons pas réussi à obtenir par ce moyen, un di-ester ou un mono-ester provenant de la saponification du tétra-ester, soit que celle-ci porte d'emblée sur les quatre fonctions, soit plus probablement qu'elle se poursuive au cours du processus d'isolement.

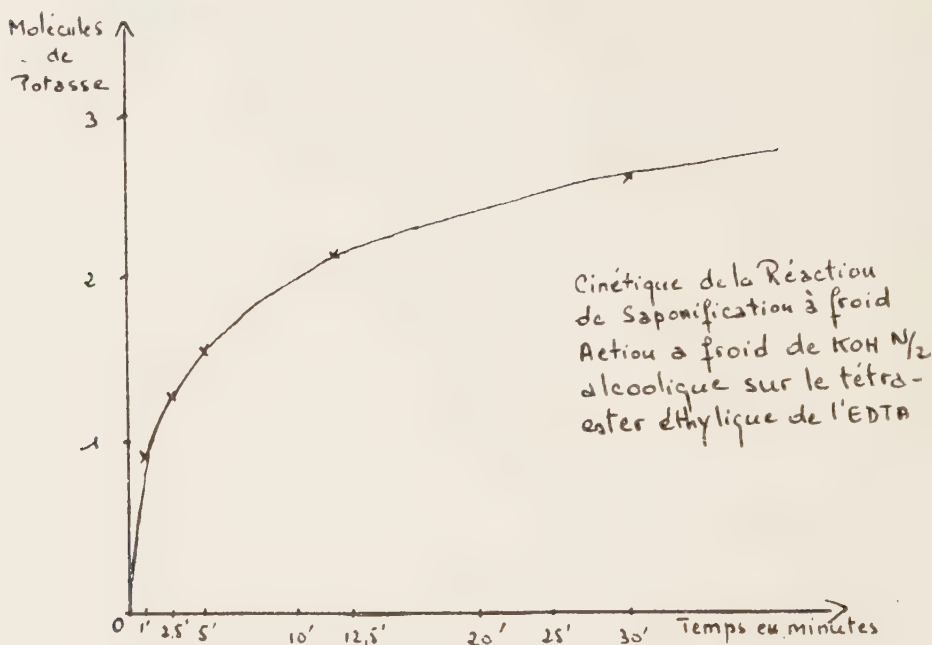
Courbe de saponification de l'ester éthylique de l'E.D.T.A.

A) Titration de l'hydroxyde de potassium N/2 sur l'acide sulfurique N/2, en présence de phénol-phtaléine,

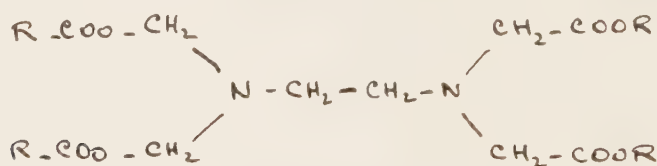
25 ml. KOH N/2 correspondent à 21,4 ml. de $\text{SO}_4 \text{H}_2$ N/2.

Cette étude de la saponification se fait à froid.

Temps en minutes	Millilitres de potasse fixés	Nombre de molécules de KOH consommées
1'	0,45 ml.	0,902 mole
2' 1/2	0,63 ml.	1,24 mole
5'	0,75 ml.	1,493 mole
12' 1/2	1,1 ml.	2,13 mole
30'	1,25 ml.	2,472 mole



Nous avons ainsi par cette méthode générale de préparation des esters, obtenu un certain nombre d'esters de l'acide éthylène diamino-tétracétique. Ils ont tous pour formule générale :



et sont ainsi des dérivés tétra-substitués de l'E.D.T.A.

Nous donnerons seulement leurs propriétés physiques et leur analyse.

1) Tétra-Ester Méthylique de l'E.D.T.A.

Huile incristallisable, jaune clair.

Point d'ébullition sous 5 mm. de Hg. = 195-197°.

Rendement = 40 %.

Formule brute : $C_{14} H_{24} O_8 N_2$.

Masse moléculaire : 348.

Analyse : Azote : calculé : 8,04 g. %
trouvé : 8,23 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 348
trouvée : 339.

La cinétique de réaction de saponification donne après 30 minutes de contact un palier situé à 2,3 molécules de potasse alcoolique.

2) **Tétra-Ester Propylique de l'E.D.T.A.**

Huile qui avec le vieillissement, donne une cristallisation non homogène, déliquescence au contact de l'air, d'odeur caractéristique un peu alliacée, de couleur jaune citrin.

Point d'ébullition sous 3 mm. Hg. = 205-207°.

Rendement = 40 % de la théorie.

Formule brute : $C_{22} H_{40} O_8 N_2$.

Masse moléculaire : 460.

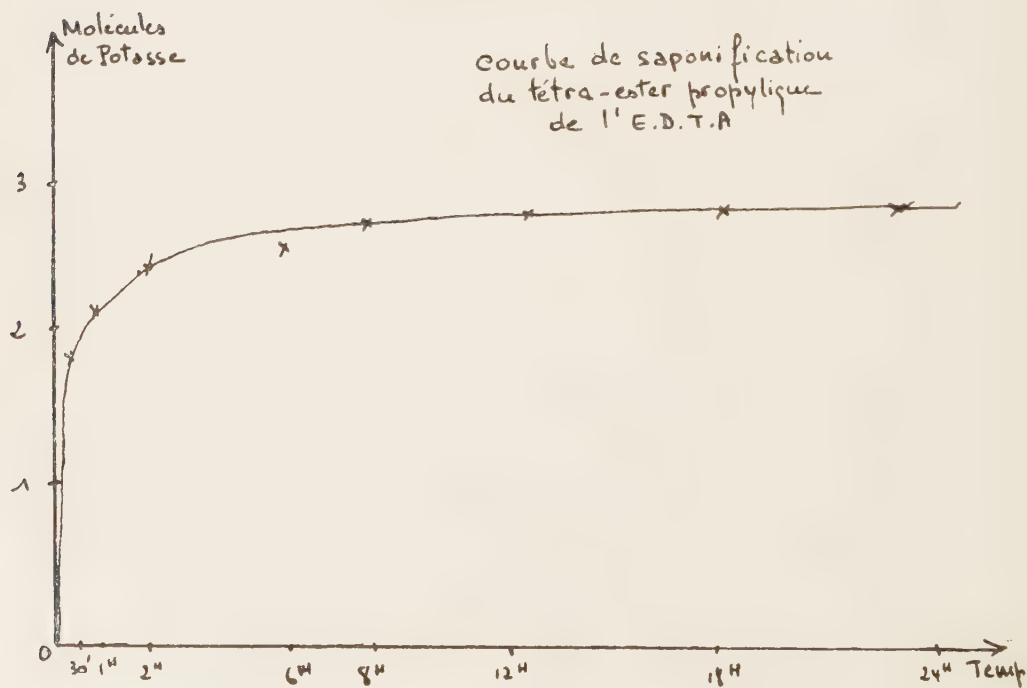
Analyse : Azote : calculé : 6,08 g %
trouvé : 5,64 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 460
trouvée : 457.

La cinétique de réaction de saponification à froid est la plus lente de tous les esters préparés. Au bout de 30 minutes, le nombre de molécules de potasse consommées est seulement de 1,84. Cet ester nous a ainsi permis d'étudier la vitesse de saponification sur un temps très prolongé : 24 heures. Au bout de ce temps, la quantité de molécules consommées ne dépasse pas 2,6.

Temps en minutes	Millilitres de potasse fixés	Nombre de molécules de KOH consommées
1'	0,42 ml.	0,98 mole
2' 1/2	0,67 ml.	1,44 mole
5'	0,78 ml.	1,70 mole
10'	0,8 ml.	1,72 mole
15'	0,8 ml.	1,72 mole
30'	0,85 ml.	1,84 mole
1 h	1 ml.	2,10 mole
2 h	1,05 ml.	2,35 mole
5 h	1,05 ml.	2,35 mole
6 h	1,05 ml.	2,35 mole
8 h	1,10 ml.	2,60 mole
12 h	1,10 ml.	2,60 mole
18 h	1,10 ml.	2,60 mole
24 h	1,10 ml.	2,60 mole

Courbe de saponification



3) Tétra-Ester Isopropylique de l'E.D.T.A.

Avec cet ester, nous avons eu de faibles rendements, pourtant les quantités de matières premières étaient toujours les mêmes : (E.D.T.A. 20 g. et très gros excès d'alcool estérifiant). Le rendement maximum atteint fut 19 % ; à noter toutefois que son point d'ébullition est supérieure à celui de son isomère : (P.E.₃mm = 228°-232°) ce qui a pu entraîner une dégradation de la molécule et abaisser le rendement.

Huile très légèrement ambrée.

Formule brute : $C_{22}H_{40}O_8N_2$.

Masse moléculaire = 460.

Analyse : Azote : calculé : 6,08 g. %
trouvé : 6,12 g. %.

Masse moléculaire : calculée : 460
trouvée : 433.

Au bout de 30 minutes, la réaction de saponification à froid a utilisé 2,3 molécules de potasse N/2.

4) Ester Tétra-Butylique de l'E.D.T.A.

Huile lourde, déjà préparée industriellement aux U.S.A. à des fins lubrifiantes (7).

Point d'ébullition sous 3 mm. de Hg. = 235°-240°.

Rendement = 48 % de la théorie

Formule brute : $C_{26}H_{48}O_8N_2$.

Masse moléculaire : 516.

Analyse : Azote : calculé : 5,42 g. %
trouvé : 5,48 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 516
trouvée : 492.

L'étude de la saponification à froid indique une consommation de 2,15 molécules de potasse N/2, après 30 minutes de contact.

(7) F.S. BERSWIRTH, Brev. Am. n° 2.428.353, Chem. Abst. (1947) 41,923.

5) **Tétra-Ester Isobutylique de l'E.D.T.A.**

Point d'ébullition sous 5 mm. de Hg. = 248°-250°.

Rendement = 55 % de la théorie

Formule brute : $C_{26} H_{48} O_8 N_2$.

Masse moléculaire = 516.

Analyse : Azote : calculé : 5,42 g. %

trouvé : 5,64 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 516

trouvée : 554.

6) **Tétra-Ester n-Amylique de l'E.D.T.A.**

Point d'ébullition sous 3 mm. de Hg. = 260°-264°.

Rendement = 52 % de la théorie

Formule : $C_{30} H_{56} O_8 N_2$.

Analyse : Azote : calculé : 4,89 g. %

trouvé : 5,07 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 572

trouvée : 594.

7) **Tétra-Ester Iso-Amylique de l'E.D.T.A.**

Point d'ébullition sous 3 mm. Hg = 237°-240°.

Rendement = 50 % de la théorie.

Formule brute : $C_{30} H_{56} O_8 N_2$.

Analyse : Azote : calculé : 4,89 g. %

trouvé : 5,09 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 572

trouvée : 540.

La vitesse de saponification à froid par la potasse N/2 est de loin la plus rapide. Au bout de 30 minutes, en effet, cet ester consomme 3 molécules de potasse ; mais si l'on poursuit la réaction dans le temps, 24 heures, cette limite n'est que peu dépassée.

L'ester tétra-iso-amylque a été étudié du point de vue pharmacologique comme spasmolytique et anesthésique local ; mais sans grand succès, sa toxicité et son pouvoir irritant local n'ont pas permis de reconnaître sa qualité thérapeutique.

8) **Tétra-Ester Cyclo-Hexylique de l'E.D.T.A.**

Point d'ébullition sous 2 mm. de Hg. = 234°-238°.

Rendement = 20 % de la théorie.

Formule brute : $C_{34} H_{56} O_8 N_2$.

Analyse : Azote : calculé : 4,51 g. %
trouvé : 4,69 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 620
trouvée : 656.

Sa toxicité est trop importante pour permettre des conclusions pharmacologiques.

9) **Tétra-Ester Chloro-Ethylique de l'E.D.T.A.**

Huile très visqueuse, brune, incristallisable et siccativ.

Point d'ébullition sous 3 mm. de Hg. = 205°-207°.

Rendement = 32 % de la théorie

Formule brute : $C_{18} H_{28} O_8 N_2 Cl_4$.

Analyse : Azote : calculé : 5,16 g. %
trouvé : 5,28 g. %.

Masse moléculaire par saponification : calculée : 542
trouvée : 568.

TABEAU RECAPITULATIF DES ESTERS PREPARES

N O M S	POINT D'ÉBULLITION	Rendement	AZOTE %		MASSE MOLECULAIRE	
			Calculé	Trouvé	Calculé	Trouvé
méthylque CH_3	$E_5 = 195-197^\circ$	40 %	8,04	8,23	348	339
éthylque $\text{C}_2 \text{H}_5$	$E_3 = 195-196^\circ$	36 %	6,93	6,88	404	396
propylque $\text{C}_3 \text{H}_7$	$E_3 = 205-207^\circ$	40 %	6,08	5,64	460	457
isopropyl $\text{C}_3 \text{H}_7$	$E_3 = 228-232^\circ$	19 %	6,08	6,12	460	433
butylque $\text{C}_4 \text{H}_9$	$E_3 = 235-240^\circ$	48 %	5,42	5,48	516	492
isobutyl $\text{C}_4 \text{H}_9$	$E_5 = 248-250^\circ$	55 %	5,42	5,64	516	554
amylque $\text{C}_5 \text{H}_{11}$	$E_3 = 260-264^\circ$	52 %	4,89	5,07	572	594
isoamyl $\text{C}_5 \text{H}_{11}$	$E_3 = 237-240^\circ$	50 %	4,89	5,09	572	540
cyclohexyl $\text{C}_6 \text{H}_{11}$	$E_2 = 234-238^\circ$	20 %	4,51	4,69	620	656
chlroéthyl $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$	$E_3 = 205-207^\circ$	32 %	5,16	5,28	542	568

CONCLUSION

La méthode que nous avons utilisée nous paraît générale. Elle permet d'obtenir rapidement et avec des rendements acceptables, les tétra-esters de l'acide éthylène-diamino-tétracétique dont nous allons poursuivre l'étude en d'autres dérivés.

Du point de vue complexant, ces corps ont perdu complètement leurs propriétés de chélateurs. Il faut mentionner l'usage de l'ester butylique dans l'industrie comme lubrifiant. Leur action pharmacologique a été essayée en anesthésie locale et comme spasmolytique : surtout les dérivés cyclohexylique et isoamylique, mais ils sont trop toxiques pour donner lieu à une investigation plus poussée.

2) CORPS DERIVES DIRECTEMENT DES ESTERS PREPARES DE L'E.D.T.A.

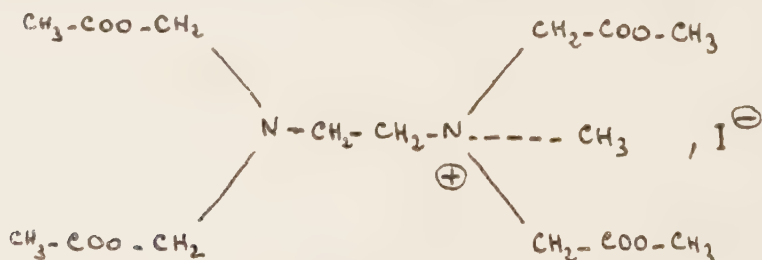
Iodo-Méthylation

Les esters en eux-mêmes, sont des dérivés organiques peu réactionnels, qui limitent notre champ d'action dans l'investigation de produits synthétiques nouveaux de l'E.D.T.A. La possibilité fournie par les chlorures d'acide, s'ils s'étaient formés, de donner de nouveaux dérivés, aurait élargi considérablement notre travail, alors qu'avec les esters, dans la suite de nos manipulations, nous avons eu beaucoup d'échecs à relever.

Notre premier souci fut de nous occuper des deux azotes symétriques, occupant le pont éthylénique de notre ester formé, dans l'éventualité d'obtention de corps possédant deux fonctions ammonium quaternaires.

Nos essais ont porté sur deux esters, en particulier : Les tétra-esters méthylique et iso-amylique de l'E.D.T.A., l'iodure de méthyle étant l'élément vecteur du groupement méthyl pour l'obtention de l'ammonium quaternaire.

Mono-Iodo-Méthylate du Tétra-Ester Méthylique de l'E.D.T.A.



2,45 g. du tétra-ester méthylique (0,005 mole) réagissent sur 1,56 g. d'iodure de méthyle (0,011 mole) dans 15 ml. d'éther anhydre. Après 7 jours de contact, à la température ordinaire, on décante une masse pâteuse. On lave abondamment à l'éther anhydre, on sèche dans le vide 24 heures ; le produit se concrétise.

Nous obtenons 2,25 g. de produit.

Rendement : 91 % de la théorie.

Masse moléculaire : 490.

Dosage de l'iode : calculé : 25,91 g. %

trouvé · 26,03 g. %

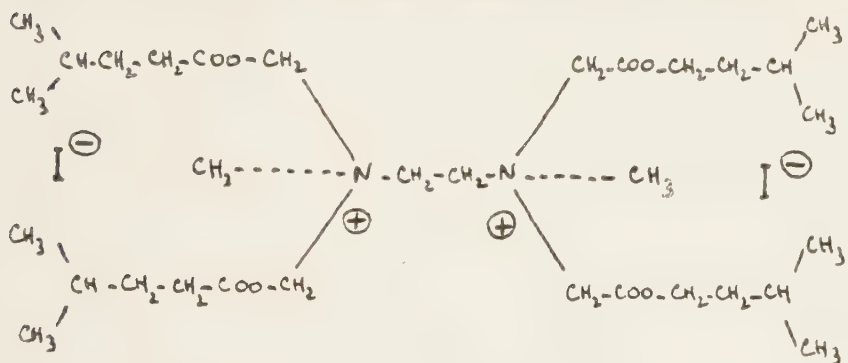
Dosage de l'azote : calculé : 5,71 g. %

trouvé : 5,91 g. %

C'est une poudre brun jaunâtre, soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans les solvants organiques.

Point de fusion = 54° - 56° .

Di-Iodo-Méthylate du Tétr-Ester Iso-Amylique de l'E.D.T.A.



2,70 g. d'ester iso-amylque (0,005 mole)

1,56 g. d'iodure de méthyle (0,011 mole)

Les cristaux obtenus dans 15 ml. d'éther anhydre sont laissés 4 jours en contact. Les cristaux formés sont essorés, lavés à l'éther anhydre et séchés dans le vide.

On obtient 0,90 g. de produit, soit un rendement de 22 % de la théorie.

Point de fusion = 161° .

Propriétés :

Cristaux blancs, peu solubles dans l'eau et l'alcool à froid, solubles à chaud, insolubles dans les solvants organiques.

Masse moléculaire = 852.

Dosage de l'iode : calculé : 29,81 g. %

trouvé : 29,83 g. %

Dosage de l'azote : calculé : 3,28 g. %

trouvé : 3,13 g. %

Il est à remarquer que pour ce dérivé, deux molécules d'iodure de méthyle se sont fixés sur la molécule, donnant deux azotes quaternaires intéressants.

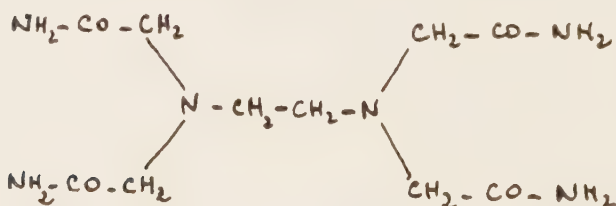
3) AMIDES

Comme les esters ci-dessus préparés étaient notre seule voie pour mener à bien notre travail, l'ester éthylique de l'E.D.T.A. cristallisé fut le point de départ des corps nouveaux azotés que nous avons pu obtenir. Bien que l'ester butylique, dans sa préparation, donne un rendement bien supérieur à l'ester éthylique, nous avons choisi ce dernier car il est le seul à cristalliser et ainsi, il est plus facile à purifier.

Quelques dérivés azotés ont pu être isolés à partir d'amines les plus simples ; l'action de l'hydrate de l'hydrazine nous a fourni aussi un composé aux propriétés assez remarquables.

La méthode de préparation paraît générale et nous la décrirons en détails à propos de l'amide la plus simple. Pour les autres dérivés, seuls seront décrits les changements éventuels apportés à la méthode, les prises d'essais, les temps de contact et les propriétés des composés synthétisés.

Ethylène-Diamine-Tétracétamide



La tétramide se forme facilement par action à froid de l'ammoniac en solution méthanolique.

8 g. d'ester éthylique de l'E.D.T.A. (0,02 mole) sont dissous dans 150 ml. de solution d'ammoniac dans le méthanol à 22 g. par litre (0,2 mole). Au bout de 24 heures de contact, on isole seulement de petites quantités de sel tétra-ammoniacal de l'acide E.D.T.A. Mais après trois semaines à un mois de contact, à la température ordinaire, le principal produit formé est l'éthylène-diamine-tétracétamide qui apparaît sous forme de cristaux en aiguilles blanches. Ils sont essorés, lavés à l'alcool et séchés. Ils sont purifiés par recristallisations répétées dans le minimum d'eau chaude.

8 g. d'ester éthylique fournissent 4,50 g. de tétramide, soit un rendement de 77 % de la théorie.

Propriétés :

Aiguilles blanches.

Point de fusion = 245° - 246° .

Peu solubles dans l'eau froide, entièrement solubles dans l'eau à l'ébullition.

Insolubles dans les solvants organiques, un peu solubles toutefois dans le méthanol et l'éthanol.

Formule brute : $C_{10}H_{20}O_4N_6$.

Masse moléculaire : 288.

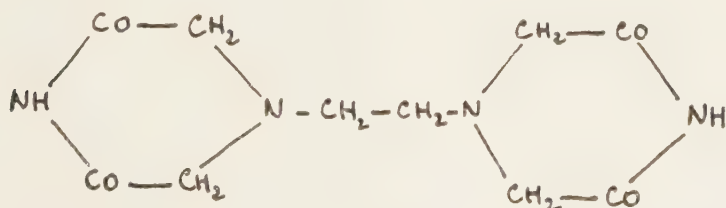
Analyse :

calculé : C % = 41,66 ; H % = 6,94 ; N % = 29,16.

trouvé : C % = 41,94 ; H % = 7,33 ; N % = 29,21.

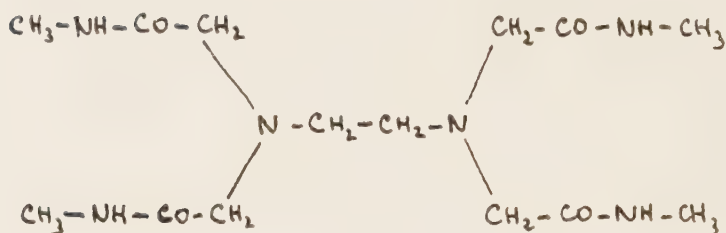
Comme les esters, du point de vue analytique, la tétramide de l'E.D.T.A. a ceci de remarquable : elle ne présente plus les propriétés complexantes de l'acide avec les ions métalliques.

Nous n'avons jamais réussi à isoler le dérivé di-imidique de l'E.D.T.A., répondant à la formule ci-dessous. Les quatre groupements carbonyles de l'acide doivent présenter la même réactivité vis-à-vis des agents chimiques en contact et c'est la raison pour laquelle nous n'avons jusque-là obtenu que des dérivés tétra-substitués sur chacun des groupements carbonyles.



Di-Imide de l'E.D.T.A hypothétique

Ethylène-Diamine-Tétraméthylacétamide



Le mode de préparation est le même que pour la tétracétamide, à la différence qu'on utilise une solution de méthylamine dans l'eau à 40 g. pour 100 ml.

8 g. d'ester (0,02 mole) réagissant sur 20 ml. de méthylamine à 40 % dans l'eau (0,25 mole). On laisse trois semaines en contact, à la température ordinaire. On concentre alors sous vide jusqu'à siccité. On a un résidu cristallisé, blanc sale. Il est purifié par plusieurs recristallisations dans le méthanol bouillant.

8 g. d'ester fournissent 5 g. d'amide ; soit un rendement de 76 % de la théorie.

Propriétés :

Cristaux Blancs solubles dans l'eau à froid, solubles dans le méthanol et l'éthanol chauds, peu solubles à froid ; insolubles dans les solvants organiques.

Point de fusion = 186° - 188° .

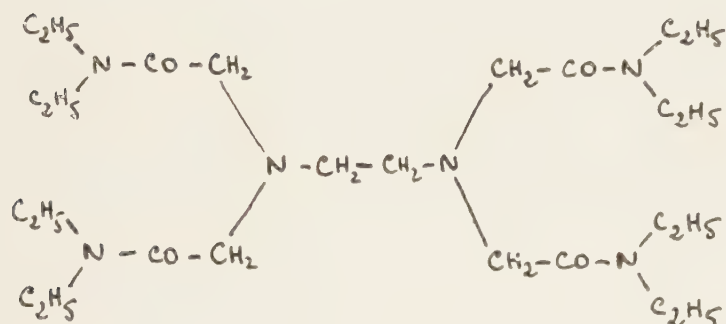
Formule brute : $C_{14} H_{28} O_4 N_6$.

Masse moléculaire : 344.

Analyse : Azote : calculé : 24,40 %
trouvé : 23,87 %.

Pas de propriétés complexantes.

Ethylène-Diamine-Tétra (di-éthyl) Acétamide



Même procédé de préparation.

8 g. d'ester éthylique (0, 02 mole),

7 g. de diéthylamine (0,096 mole).

au sein du méthanol, sont laissés trois semaines en contact. Après évaporation du solvant, le produit est purifié dans l'éthanol chaud.

Rendement = 36 %.

Cristaux brun, jaune, solubles dans l'eau, assez solubles dans le méthanol et l'éthanol, surtout à chaud, insolubles dans l'éther.

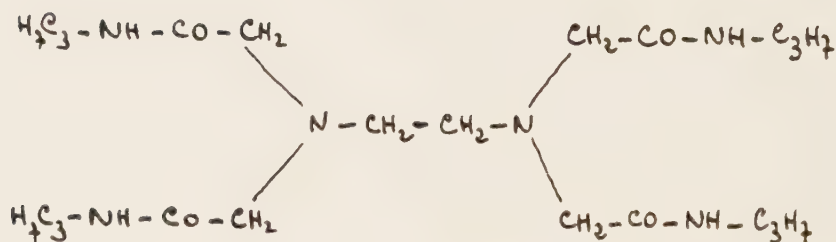
Formule brute : $\text{C}_{26} \text{H}_{52} \text{O}_4 \text{N}_6$.

Masse moléculaire : 512.

Analyse : azote : calculé : 16,40 %
trouvé : 16,13 %.

Pas de propriétés complexantes.

Ethylène-Diamine-Tétra-n-Propylacétamide



5 g. d'ester éthylique (0,02 mole),

10 g. de n-propylamine (0,17 mole).

dans 125 ml. de méthanol, sont laissés trois semaines en contact. La solution est concentrée dans le vide, puis placée au réfrigérateur. La cristallisation, très lente à démarrer, est amorcée par grattage des parois. Les cristaux séparés sont lavés à l'éther qui entraîne l'excès d'ester éthylique et de n-propylamine et parfait la cristallisation, puis avec un mélange à parties égales d'éther et d'acétate d'éthyle.

Rendement : 60 % de la théorie.

Propriétés :

Poudre cristalline en paillettes onctueuses au toucher, blanc jaunâtre.

Soluble dans l'éthanol, le méthanol, l'eau.

Insoluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

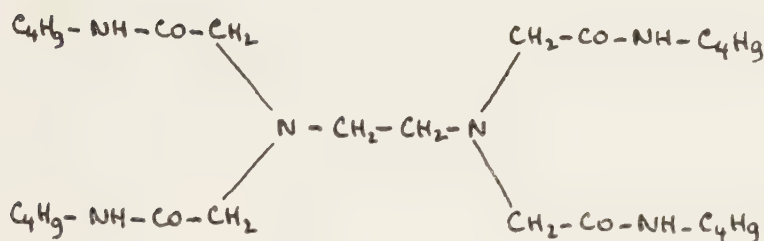
Point de fusion : 138°-140°.

Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{N}_6$.

Poids moléculaire : 456.

Analyse : azote : calculé : 18,40 g. %
trouvé : 17,88 g. %.

Ethylène-Diamine-Tétra-n-Butylacétamide



8 g. d'ester éthylique (0,02 mole).

15 g. de n-Butylacétamine.

Le tout est dissous dans 150 ml. de méthanol.

Après trois semaines à la température ordinaire, la solution est concentrée dans le vide jusqu'à réduction à 25 ml. Cette solution est placée au réfrigérateur et elle ne tarde pas à se prendre en bouillie cristalline. Les cristaux, essorés, sont lavés à l'éther et séchés. Ils sont purifiés par recristallisations dans l'alcool à 50°.

Quantité obtenue : 4,50 g. (44 % de la théorie).

Propriétés.

Ce sont de petites paillettes moirées, peu solubles dans l'eau, solubles dans le méthanol, insolubles dans l'éther et les solvants organiques.

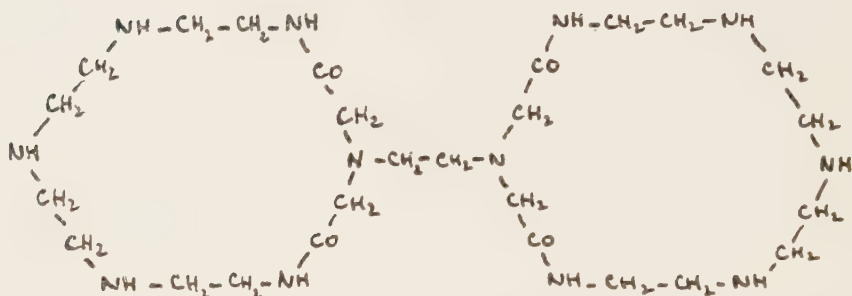
Point de fusion : 165°.

Formule brute : $\text{C}_{26} \text{H}_{52} \text{O}_4 \text{N}_6$.

Analyse : azote : calculé : 16,40 g. %
 trouvé : 16,55 g. %.

Pas de propriétés complexantes.

Ethylène-Diamine-bis (diacétyl-tétra-éthylène-pentamide)



8 g. d'ester éthylique (0,02 mole).

19 g. de tétra-éthylène-pentamine (0,10 mole).

Dans 150 ml. de méthanol, donnent dans les conditions vues précédemment, 2,50 g. d'amide (20 % de la théorie).

Il est à remarquer que deux molécules seulement de tétra-éthylène-pentamine se fixent sur l'ester éthylique de l'E.D.T.A. donnant comme structure deux cycles, car contrairement à l'amine de départ ce composé ne fournit aucune des réactions des amines primaires (carbylamine, sénevol), ce qui nous conduit à attribuer à ce dérivé une structure cyclique.

Propriétés :

Cristaux incolores, solubles dans l'eau chaude, en donnant une solution alcaline aux indicateurs colorés, très solubles en milieu acide, solubles dans le méthanol et l'éthanol, peu solubles dans l'éther.

Point de fusion = 115°.

Formule brute : $C_{26}H_{54}O_4N_{12}$.

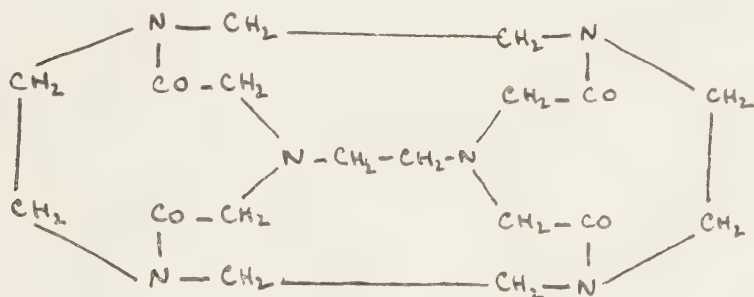
Poids moléculaires : 598.

Analyse : azote : calculé : 28,09 g. %
trouvé : 28,47 g. %.

Action de l'Éthylène-Imine sur le Tétrà-Ester Éthylique DE L'E.D.T.A.

L'éthylène-imine, $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$, est un cycle organique qui s'ouvre facilement. Il est possible qu'en le faisant réagir sur le tétra-ester de l'E.D.T.A. l'on obtienne la fixation de 4 molécules d'éthylène-imine et l'ouverture des cycles iminiques.

La formule du dérivé obtenu serait alors assez originale :



On laisse en contact, pendant un mois, au sein du méthanol, 5 g. d'ester éthylique de l'E.D.T.A. avec 5 ml. d'éthylène-imine. On évapore alors sous vide au maximum et le résidu cristallise en paillettes légèrement jaunes, qui, instables, sont déliquescentes à l'air.

Ce dérivé est insoluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, soluble dans le méthanol.

Vu son instabilité physique, nous l'avons transformé en picrate stable : point de fusion = 148° .

Rendement : 52 % de la théorie.

Masse moléculaire : 870.

Deux molécules d'acide picrique se sont fixées sur le composé préparé.

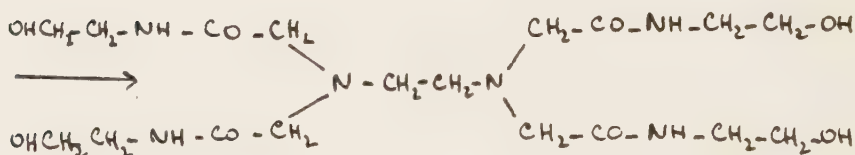
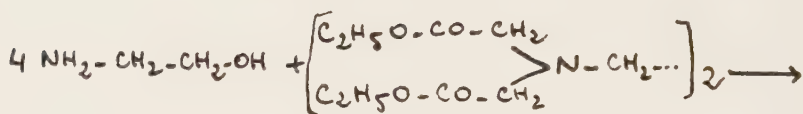
Analyse : C % : calculé : 41,37 g. %
trouvé : 38,69 g. %

H % : calculé : 3,90 g. %
trouvé : 3,78 g. %

N % : calculé : 19,31 g. %
trouvé : 18,02 g. %.

Ce dérivé ne présente pas de propriété complexantes.

**Action de la Mono-Ethanolamine sur l'Ester Tétra-Ethylique
de l'E.D.T.A.-Ethylène-Diamine Tétra (β Hydroxy-Ethyl) Acétamide**



En utilisant le même processus de fabrication que pour les amines, nous avons essayé de fixer sur la molécule d'E.D.T.A., les éthanolamines les plus simples : mono et di-éthanolamines.

7 g. d'ester éthylique de l'E.D.T.A. (0,017 mole).

4,22 g. de mono-éthanolamine (0,069 mole).

Réagissent à la température ordinaire dans 150 ml. de méthanol, pendant un mois. Au bout de ce temps, l'évaporation sous vide de l'alcool et la concentration maxima, laisse un résidu visqueux qui est repris par une solution à parties égales d'acétone et d'acétate d'éthyle qui concrétise un peu le milieu, en donnant un produit pâteux. On laisse 4 jours à la glacière et par grattage des parois du récipient, le produit cristallise. Il est purifié par recristallisations successives dans l'acétone et l'acétate d'éthyle.

On obtient 4 g. de produit (50 % de la théorie).

Propriétés :

C'est une poudre cristalline, légèrement jaune.

Point de fusion = 124°.

Soluble dans l'eau et l'alcool.

Insoluble dans l'acétone et l'acétate d'éthyle.

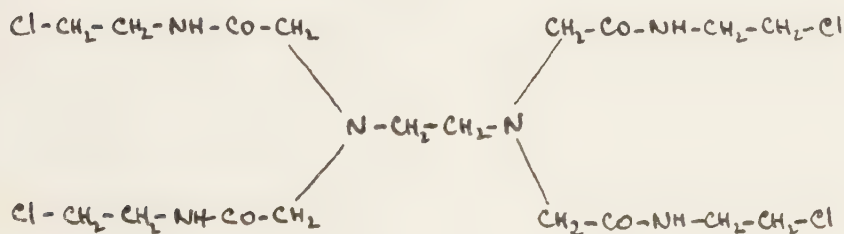
Formule brute : $C_{18} H_{36} O_8 N_6$.

Masse moléculaire : 464.

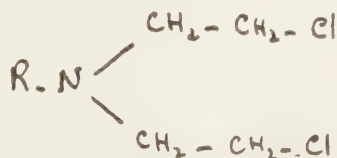
Analyse : azote : calculé : 18,10 g. %
 trouvé : 17,64 g %
 C % : calculé : 46,55 g. %
 trouvé : 46,03 g. %
 H % : calculé : 7,78 g. %
 trouvé : 7,75 g. %.

Ce produit comme les esters et les dérivés amidés ne présente pas les propriétés des agents complexants.

Ethylène-Diamine-Tétra (β Chloro-Ethyl) Acétamide



Notre premier souci fut de transformer le dérivé tétra-éthano-lamide en un dérivé chloré dont la structure est quelque peu comparable à celle d'une moutarde à l'azote.



En mettant en contact l'éthylène-diamine-tétra (β hydroxy-éthyl) acétamide dans du chlorure de thionyle refroidi dans la glace, sous courant d'air, pendant 24 heures, une réaction vive se produit. On laisse évaporer le chlorure de thionyle en excès. Le résidu est repris par le minimum d'alcool et précipité par l'éther anhydre. La précipitation est complète, en 48 heures à la glacière et le précipité est bien cristallisé.

Rendement : 31 % de la théorie.

Propriétés :

Cristaux jaune vert.

Solubles dans l'eau et l'alcool.

Insolubles dans l'éther.

Point de fusion = 105°-106°.

Formule brute : $C_{18} H_{32} O_4 N_6 Cl_4$

Masse moléculaire : 538.

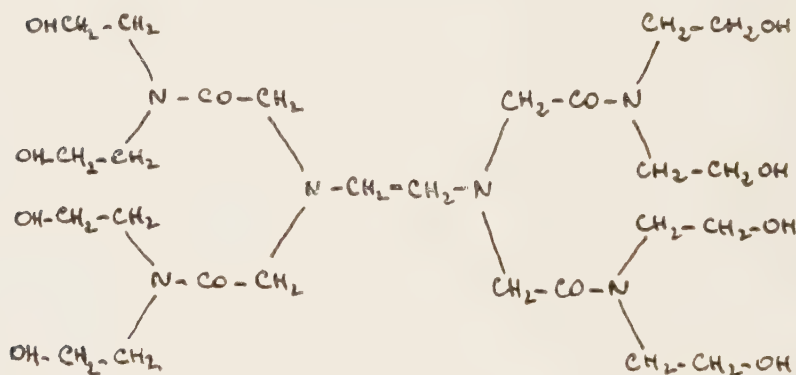
Analyse : azote : calculé : 15,61 g. %

trouvé : 14,97 g. %

Chlore : calculé : 26,39 g. %

trouvé : 25,87 g. %.

Ethylène-Diamine-Tétra [bis (β Hydroxy-Ethyl)] Acétamide



7 g. d'ester éthylique de l'E.D.T.A.

7 g. de diéthanamine.

Réagissent dans le méthanol, pendant deux mois. Puis la solution méthylique est concentrée sous vide au maximum et on précipite le composé par l'acétate d'éthyle pur à + 5°. Après deux jours de précipitation, on décante ; le résidu est visqueux et jaune. Des mises en solution alcoolique et reprécipitations successives par l'acétate d'éthyle, grattage réitéré des parois du récipient pour amorcer une cristallisation paresseuse, ne nous a pas permis d'arriver à un dérivé cristallisé.

Le produit huileux est séché dans le vide.

Rendement = 26 %.

Propriétés :

Huile incristallisable.

Soluble dans l'eau et l'alcool.

Insoluble dans l'éther et l'acétate d'éthyle.

Formule brute : $C_{26} H_{52} O_{12} N_6$.

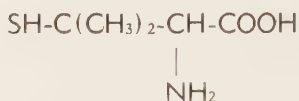
Masse moléculaire : 640.

Analyse : azote : calculé : 13,12 g. %
trouvé : 12,95 g. %.

L'action du chlorure de thionyle sur ce dérivé, ne nous a pas permis d'isoler un composé défini, bien que la réaction de contact au départ soit très vive. Ceci est dû, sans doute, au manque de purification de l'amide hydroxylée de départ. Le taux d'azote du dérivé impur obtenu était de 9,12 g. %, alors que celui théorique du dérivé chloré de 10,66 g. % ; peut-être s'en est-il formé une très petite quantité, mais les conditions de séparation sont trop complexes pour isoler un produit pur. De plus le grand encombrement stérique de la molécule n'est pas à négliger : il ne peut qu'abaisser le rendement.

La morpholine, provenant de la déshydratation interne de la diéthanolamine, est sans réactivité sur l'ester éthylique de l'E.D.T.A.

Action de la Pénicillamine

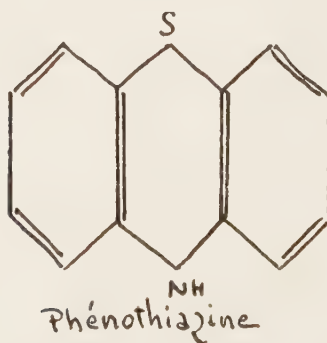


Nous avons voulu fixer la molécule de pénicillamine sur celle de l'E.D.T.A. On sait que la pénicillamine est un agent chimique très intéressant comme séquestrant du cuivre ; en conjuguant l'action complexante de l'E.D.T.A. à celle de la pénicillamine, nous espérons obtenir un dérivé intéressant, utilisable en particulier pour fixer le cuivre de l'organisme. Ce composé aurait pu présenter quelques applications thérapeutiques, par exemple dans la maladie de Wilson.

Malheureusement, l'amine ne se fixe pas, même après deux mois de contact, dans le méthanol. Ceci est dû au fait que la pénicillamine n'a aucune solubilité commune avec l'ester éthylique de l'E.D.T.A.

Nous avons aussi essayé de combiner les deux corps par simple chauffage, sans solvant. Mais le mélange se décompose et nous n'avons pu isoler aucun produit défini.

Action de la Phénothiazine



Nous n'avons pu fixer la phénothiazine ou dibenzoparathiazine sur l'ester éthylique en vue d'obtenir l'amide de ce composé.

Nous avons essayé les différents solvants de la phénothiazine : xylène bouillant, toluène, acétone, dioxanne, après des chauffages plus ou moins prolongés, de deux à 18 heures. Nous avons même essayé cette action à froid, après un contact de plus d'un mois. Aucun composé défini n'est isolé, si ce n'est la phénothiazine qui précipite abondamment. Il semble que l'encombrement stérique est trop important pour donner lieu à la formation du dérivé tétra-phénothiazinique.

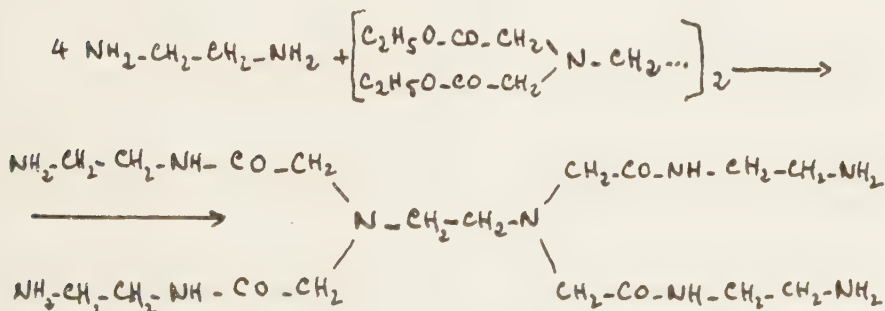
Action de l'Éthylène-Diamine



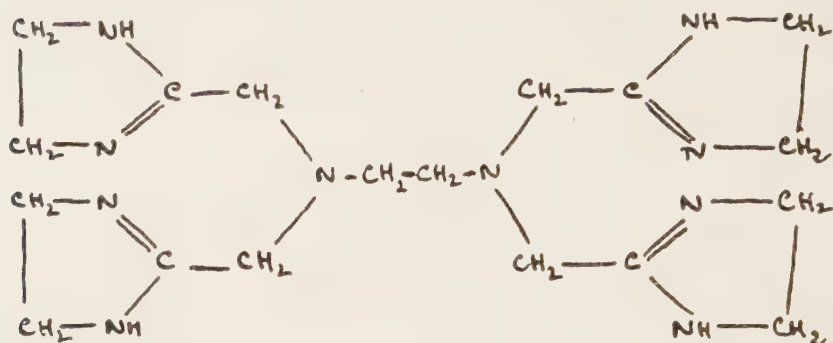
Avec l'éthylène-diamine, tous nos essais ont été vains. Nous avons, en effet, l'intention de faire avec cette diamine, un dérivé tétra-imidazolinique.

A la température ordinaire et après un mois de contact, rien ne se fixe. Notre technique consista alors à chauffer à reflux un mélange équimoléculaire d'ester tétra-éthylique de l'E.D.T.A. et d'éthylène-diamine, pendant deux heures ; de chauffer ensuite une heure au bain d'huile à 225° en présence ou non de chlorure de zinc, selon la méthode de Hill et Aspinall (14).

Dans un premier temps, pendant le chauffage à reflux, nous pensions arriver au composé ci-après :

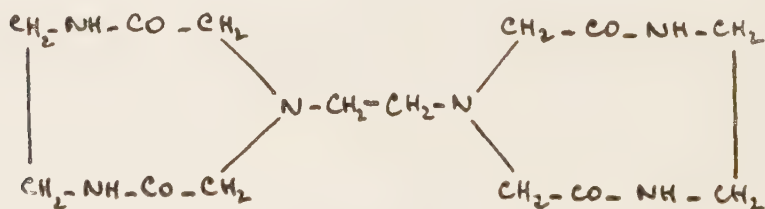


Le chauffage à 225° en présence d'un déshydratant comme le chlorure de zinc, devait provoquer la fermeture des cycles et conduire à une tétra-imidazoline.



Malheureusement, à 180°, tout se décompose, l'ensemble du produit charbonne et il est impossible d'en isoler un composé défini.

Le seul composé que nous avons pu isoler une seule fois, en infimes quantités, sous forme de dérivé amorphe, vitreux, correspond à la fixation de deux molécules d'éthylène-diamine sur l'ester éthylique.



Formule brute : $C_{14} H_{24} O_4 N_6$.

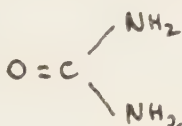
Masse moléculaire : 340.

Analyse : azote : calculé : 24,70 g. %
trouvé : 23,97 g. %.

On se heurte dans tous les cas à une décomposition ou à la formation d'un résidu très visqueux, rigoureusement insoluble dans tous les solvants, eau y comprise, absolument incristallisable et impossible à purifier.

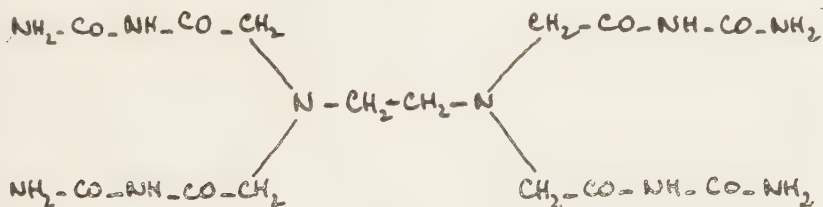
Il en fut de même en portant à 300°, un mélange d'E.D.T.A. avec une molécule d'éthylène-diamine, plus deux molécules de chlorhydrate de diamine, selon la technique de Ladenburg, modifiée par Waldmann et Chwala (21) et (36).

Action de l'Urée

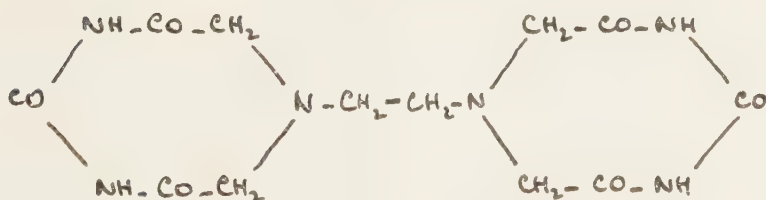


Pour réaliser la bi-uréide cyclique de l'E.D.T.A. par action de l'urée sur l'ester tétra-éthylrique en présence d'éthylate de sodium, on chauffe à reflux pendant 4 heures ; là, encore nous devons avouer nos nombreux essais infructueux. Tous les produits de départ se retrouvent intacts, à la fin des réactions.

Nous avons relevé le même échec, par action de l'acide isocyanique naissant sur la tétracétamide de l'E.D.T.A., pour réaliser l'uréide aliphatique (cf. formule).



Uréide Aliphatique



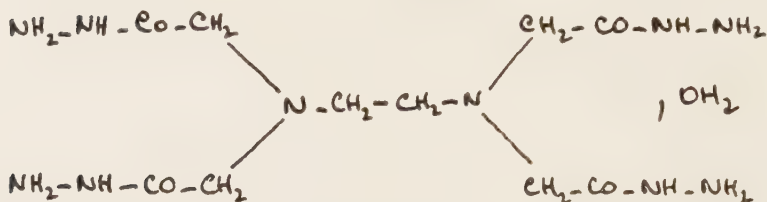
Bi-Uréide cyclique

Ces échecs répétés, avec l'éthylène-diamine, avec l'urée nous ont fait essayer l'action sur l'ester éthylique, de l'hydrate d'hydrazine et là nous avons isolé un composé défini intéressant : la tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A.

(21) LADENBURG, Ber. (1888), **27**, 2952.

(36) WALDMANN E. et CHWALA A., Ber. (1941), **74**, 1763.

4) ETHYLENE-DIAMINE-TETRA-ACETHYDRAZIDE



8g. d'ester éthylique de l'E.D.T.A. (0,02 mole) sont mis en solution dans 10 ml. d'éthanol pur. Le tout est chauffé à reflux pendant une heure, en présence de 3 g. d'hydrate d'hydrazine à 80 %. En 15 minutes, il se forme un précipité cristallin. On abandonne le mélange une nuit, à la glacière et l'on sépare l'insoluble qui est lavé plusieurs fois avec de petites quantités d'éthanol glacé. D'autre part, la solution alcoolique filtrée, additionnée de grandes quantités d'éther anhydre, laisse précipiter encore un peu d'hydrazide. L'hydrazide est finalement recristallisée dans l'alcool à 50°.

Quantité obtenue : 3 g. (43 % de la théorie).

Cette méthode de préparation est l'application de la méthode de Curtius, pour l'obtention des hydrazides (8).

Propriétés Physiques et Chimiques de l'Hydrazide de l'E.T.D.A.

L'hydrazide de l'E.D.T.A. se présente sous forme de microcristaux blancs, très solubles dans l'eau froide, moins solubles dans l'éthanol chaud, totalement insolubles dans l'éther.

Point de fusion : 82°.

(8) CURTIUS et HILLE, J. Prakt. Chem. (1901), (2), 64, 408-415

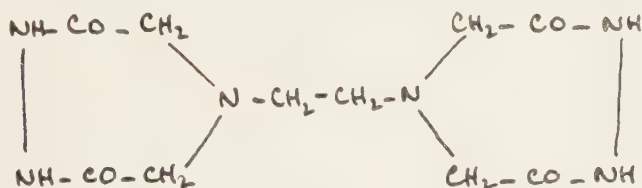
La cristallisation se fait avec une molécule d'eau.

Formule brute : $C_{10} H_{26} O_5 N_{10}$.

Masse moléculaire : 366.

Analyse : azote : calculé : 38,25 %
trouvé : 38,60 %
Carbone : calculé : 32,78 %
trouvé : 32,27 %
Hydrogène : calculé : 7,10 %
trouvé : 7,12 %.

Ces chiffres correspondent à la tétra-hydrazide de l'E.D.T.A. Jamais nous n'avons pu mettre en évidence, la di-hydrazide correspondant à une structure cyclique :



Di-Hydrazide de l'E.D.T.A.

Nous avons voulu préparer les dérivés immédiats de ce composé, propres aux fonctions hydrazides permettant l'obtention d'hydrazones.

ESSAIS D'OBTENTION D'HYDRAZONES

1° - Action du méthanal.

Par chauffage avec une solution hydro-alcoolique d'aldéhyde formique et de tétra-hydrazide, on obtient une masse gélatineuse jaune ; on reprend par de l'alcool à 50° et on précipite le corps formé par addition de 2 ml. d'acide chlorhydrique concentré ; une abondante précipitation blanche se concrétise ; on laisse se poursuivre toute la nuit.

Après essorage et séchage, on a un produit bien blanc et cristallisé dont le point de fusion : 235° - 240° , correspond à celui de l'acide éthylène-diamino-tétracétique. Le taux d'azote : 9,39 g. % est très voisin de celui de l'acide : 9,58 g. % ; donc l'hydrazone ne s'est pas formée.

2° - Action du benzaldéhyde.

Avec le benzaldéhyde, dans les mêmes conditions, on obtient un corps jaune, cristallisé en paillettes ; point de fusion = 82° , soluble dans le méthanol à l'ébullition, recristallisant spontanément et totalement à froid ; le taux d'azote : 12,78 g. % ne nous a pas permis de conclure à l'identification de cette benzhydrazone son taux d'azote théorique étant de 7,61 g. %, il semble qu'il se soit formé une petite quantité d'acide éthylène-diamino-tétracétique et un autre composé : l'azine, dont le taux d'azote : 13,40 g. % correspond plus sûrement à notre résultat.



Ces résultats négatifs nous semblent indiqués une certaine instabilité chimique de l'hydrazide. Les aldéhydes utilisés ont en effet provoqué l'ouverture des fonctions hydrazides, rendue totale par la fixation simultanée de l'hydrazide par le carbonyle des réactifs.

Propriétés de la Tétracéthydrazide de l'E.D.T.A.

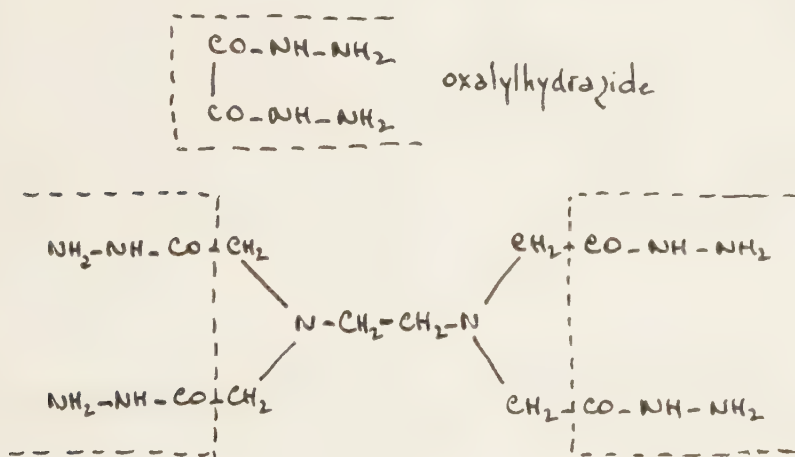
Jusqu'à présent nous avons constaté que tous les dérivés tétrasubstitués de l'E.D.T.A. ne présentaient plus vis-à-vis des ions métalliques, la propriété première de l'acide lui-même : sa combinaison avec les ions métalliques di ou tri-valents pour donner des complexes où le métal chélaté est soustrait à ses réactifs spécifiques.

Avec la tétra-acéthydrazide, cette propriété remarquable est conservée, et même avec certains ions, elle est exaltée et donne des complexes colorés dont l'importance analytique mérite un plus long développement.

La mise au point de ce composé tétra-acéthydrazinique de l'E.D.T.A. coïncidait avec la parution récente d'une publication de Gunnar Gran (13), sur l'utilisation de la di-hydrazide oxalique pour la micro-détermination spectrophotométrique du cuivre.

L'auteur, après les premiers résultats de Nilsson (26) obtient une coloration violette par action de la di-hydrazide oxalique sur une solution diluée du sel de cuivre et d'ammoniaque, en présence d'un excès de méthanal ou d'éthanal. La coloration est stable plusieurs heures et le coefficient d'absorption moléculaire est très élevé. Ce réactif qui se trouve maintenant dans le commerce, serait le plus sensible pour les sels de cuivre.

Ayant préparé la tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A. nous avons eu l'idée d'essayer son comportement vis-à-vis des sels de cuivre. Il semble en effet que toute la valeur du réactif de Gunnar Gran tiende à la présence de deux fonctions hydrazides proches l'une de l'autre, comme dans l'oxalylhydrazide.



1) ACTION SUR LE CUIVRE

On pouvait penser a priori que le dérivé de l'E.D.T.A. qui possède quatre fonctions hydraziniques, symétriques deux à deux et

(13) GUNNAR GRAN, *Analytica Chimica Acta*, (1956) **14**, 150.

(26) NILSSON G., *Analytica Chimica Scandinavica*, (1950), **4**, 150.

proches l'une de l'autre, présenterait un intérêt certain pour la détection colorimétrique des ions cuivriques. Cette étude a fait l'objet d'une publication du laboratoire de M. le Professeur Badinand, sur le bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Lyon (4).

Nous avons tout d'abord vérifié que l'éthylène-diamino-tétra-acéthydrazide (E.D.T.H.), fournissait avec les sels de cuivre, en présence d'ammoniaque et de formol en solution à 40 %, une coloration violette. Nous avons ensuite précisé l'ordre d'addition et les quantités de réactifs à utiliser.

Mise au point de la technique.

A 1 ml. de la solution cuivrique, on ajoute 0,5 ml. d'ammoniaque concentrée, 0,4 ml. de solution d'E.D.T.H., 1 ml. de solution commerciale de formol à 40 % et 2,1 ml. d'eau, pour obtenir un volume uniforme à 5 ml.

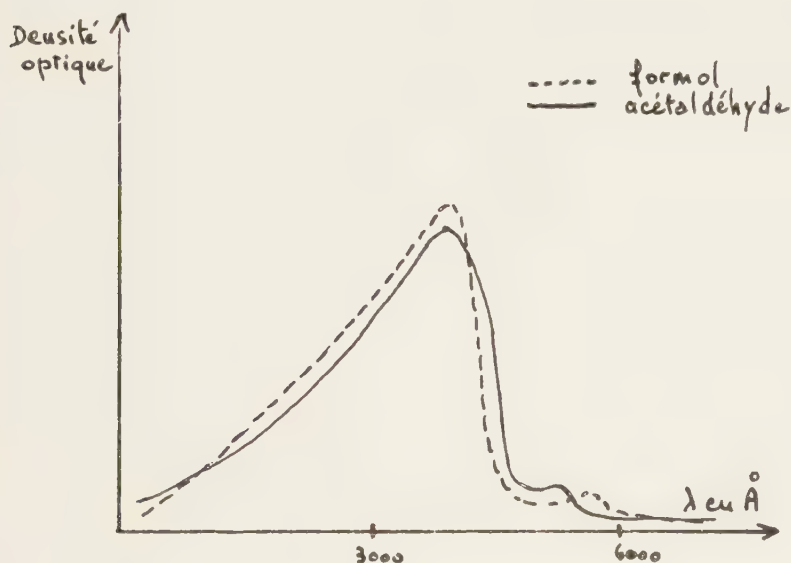
Dans les mêmes conditions, en remplaçant l'aldéhyde formique par 1 ml. de solution d'acétaldéhyde à 40 %, la réaction est beaucoup moins intense : la coloration est rose lilas et non plus violette. Nous avons pensé que l'acidité du milieu intervenait dans l'évolution de la réaction colorée. De fait, alors que le mélange présentait un pH de 6,3 dans le cas du formol, le pH était de 10,2 dans le cas de l'acétaldéhyde.

En effet le formol réagit beaucoup plus rapidement et plus complètement avec l'ammoniaque que ne le fait l'acétaldéhyde. Aussi avons-nous essayé d'utiliser une solution tampon aux phosphates, pour amener le pH entre 5 et 10 qui sont les limites déjà indiquées par Gunnar Gran. Mais ces essais sont restés négatifs. Nous avons remplacé l'eau par une solution diluée d'acide chlorhydrique 2N., le pH de la solution est ramené à 6,5. La sensibilité de la réaction est rétablie et la coloration est identique à celle fournie par le formol.

D'ailleurs, les spectres d'absorption des solutions contenant 80 µg. de sel cuivrique par ml., sont identiques dans les deux

(4) BADINAND A., BOUCHERLE A., ROCHE G., Société de Pharmacie, 9 juin 1959.

cas. Les maxima se trouvent respectivement à $3.200\text{\AA}$ et $5.900\text{\AA}$ dans le cas du formol, et $3.200\text{\AA}$ et $5.800\text{\AA}$ dans le cas de l'acétaldéhyde (figure 1).



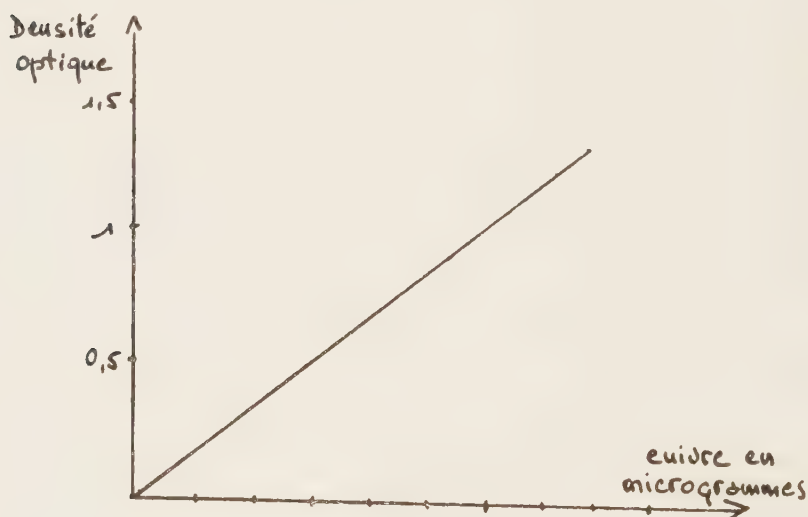
Nous avons également essayé de remplacer l'ammoniaque par quelques amines primaires : méthylamine, éthylamine, diéthylamine, n-butylamine ; mais la réaction n'est pas obtenue avec ces bases en solution. Il se forme seulement une coloration jaune, peu sensible et non spécifique entre pH 5 et 6.

La coloration fournie par l'ammoniaque, apparaît presque instantanément et reste très stable. La densité optique suivie au spectrophotomètre ne se modifie pas en deux heures et après 24 heures elle n'a que fort peu varié. La spécificité est très grande, puisqu'aucun des cations métalliques usuels ne donne de réaction violette, à l'exception toutefois du cobalt qui ne fournit qu'une coloration rose très pâle dont la sensibilité n'est absolument pas comparable à celle du cuivre.

Cette sensibilité a été déterminée sur des solutions de sulfate de cuivre, acidifiées par l'acide sulfurique et diluées progressivement. Bien que la réaction soit encore perceptible pour une solution contenant encore $40\text{ }\mu\text{g.}$ de cuivre par ml., nous fixons la limite de sensibilité à $80\text{ }\mu\text{g.}$ de cuivre par ml.

Nous avons vérifié que la coloration obtenue suivait la loi de Beer-Lambert. Entre 50 $\mu\text{g.}$ et 1.000 $\mu\text{g.}$ de cuivre, la densité optique est rigoureusement proportionnelle à la concentration. La réaction permet donc un dosage plus rapide et plus simple des sels de cuivre, même en milieu complexe (figure 2).

Le remplacement du formol par l'acétaldéhyde, n'augmente pas notablement la sensibilité comme le constatait Gunnar Gran, avec l'hydrazide oxalique, puisque ce dernier permet la caractérisation de (5 $\mu\text{g.}$ de cuivre) par ml.



2) ACTION SUR LE FER : FERREUX ET FERRIQUE

La tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A. donne avec le fer un complexe coloré, en présence d'ammoniaque.

Si on ajoute à une solution de fer (Fe^{++} ou Fe^{+++}), une solution d'acéthydrazide de l'E.D.T.A. dans l'eau, une coloration framboise se développe qui vire au rouge brique par addition d'ammoniaque concentrée. Si la dilution est de l'ordre de 80 $\mu\text{g.}$ par ml., la coloration est plus orangée et peut permettre des dosages colorimétriques, car elle est spécifique.

Si comme dans la réaction du complexe cuivrique on additionne de formol, la coloration disparaît ou perd beaucoup de son intensité.

Si l'on part d'une solution contenant, en même temps l'ion cuivrique et l'ion ferreux ou ferrique, par addition de l'hydrazide et d'ammoniaque, seule la coloration du fer apparaît et elle ne semble pas gênée par celle propre du cuivre. Si on ajoute alors du formol, il y a décoloration incomplète, mais la coloration spécifique du cuivre, décrite ci-dessus, n'apparaît pas ; peut-être que la vitesse de réaction dans la formation du complexe ferreux ou ferrique est plus grande que celle du complexe cuivrique et ceci apporterait une explication de ce phénomène ; mais ce n'est qu'une hypothèse.

La sensibilité est assez grande, peut-être supérieure à celle du cuivre, car pour 30 μ g. par ml. la coloration est très nette à l'œil nu et très appréciable

3) AVEC LES AUTRES IONS METALLIQUES

Avec le mercure mercurique, en présence de tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A., la solution est louche et jaune par transparence.

Avec le sulfate de nickel en solution, nous avons noté une précipitation totale de cet ion, en un complexe vert, par la seule addition de l'hydrazide

Avec les autres cations : argent, plomb, bismuth, cadmium, aucune réaction colorée n'a été décelée.

CONCLUSION

La tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A. semble donc un produit intéressant dans le domaine analytique et la théorie de l'analogie structure-activité chimique trouve ici sa pleine signification puisque c'est l'oxalylhydrazide de Gunnar Gran qui nous a guidés. Dans le domaine pharmacologique, ce corps a été également essayé ; mais son degré de toxicité s'est avéré trop dangereux pour permettre une étude plus poussée.

Nous avons encore essayé de synthétiser le nitrile de l'E.D.T.A., mais sa préparation est délicate. Nous avons d'ailleurs mentionné, à propos des préparations de l'acide éthylène-diamino-tétracétique les divers procédés de fabrication, publiés à ce jour, pour une obtention régulière, avec rendement appréciable de ce nitrile. Notre préoccupation était de former à partir de celui-ci, des chlorures d'imino-esters, puis des amidines ; mais nous n'avons pas pu isoler de composé défini.

Nous avons ainsi préparé un certain nombre de dérivés tétra-substitués de l'acide éthylène-diamino-tétracétique. Dans une deuxième partie, nous avons essayé de mettre au point la préparation de dérivés di-substitués. Pour cela, nous avons dû reconstruire entièrement l'architecture moléculaire de l'acide. Nous avons vu en effet que l'estérification conduit toujours à une substitution des quatre carboxyles. De même la saponification des tétra-esters ne nous a jamais permis d'isoler les termes intermédiaires de l'hydrolyse.

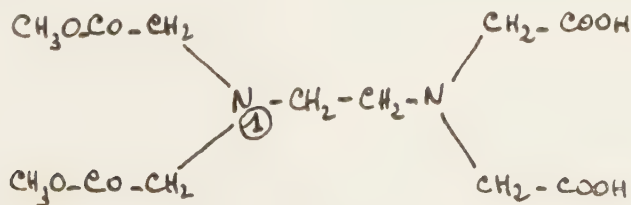
Avant de relater le détail de nos résultats, nous exposerons tout d'abord nos sources d'information sur cette question des dérivés di-fonctionnels de l'acide éthylène-diamino-tétracétique.

B) TENTATIVE DE SYNTHÈSE D'UN DI-ESTER DE L'ACIDE ETHYLENE

DIAMINO-TETRACÉTIQUE

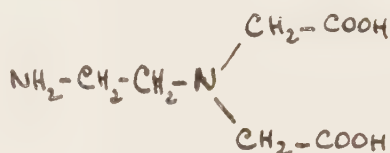
Nous savons que la fixation de l'alcool éthylique et des alcools en général donne avec la molécule d'E.D.T.A., en présence d'un courant d'acide chlorhydrique gazeux, des tétra-esters. La réaction de saponification ne nous a pas permis, après des temps plus ou moins longs d'isoler des mono, di ou tri-esters de ce tétra-acide. Les quatre fonctions acides semblent avoir la même réactivité. Pourtant il serait intéressant de mettre au point un di-ester par exemple, et voir son comportement complexométrique sur les cations et faire ensuite un di-hydrazide-di-acide qui pourrait avoir des propriétés complexantes.

Une publication russe de l'Institut de Chimie Pharmacologique de Ordjonakhidzé (20), annonçant la mise au point d'un ester diamino-2-2'-diéthylique de l'acide N.N.N.N. tétracétique, posa pour nous le problème d'une tentative de synthèse d'un di-ester de l'E.D.T.A. Le terme ultime de leur réaction était l'action de deux molécules d'acide monochloracétique, sur un dérivé possédant déjà deux groupements éthylacétate, en présence de lessive de soude pour parvenir au dérivé tétracétique. Cette synthèse, calquée d'ailleurs sur la préparation industrielle de l'E.D.T.A., nous a conduit à décomposer la formule du produit que nous désirions mettre au point : le di-ester de l'acide éthylène-diamino-tétracétique (formule ci-après).



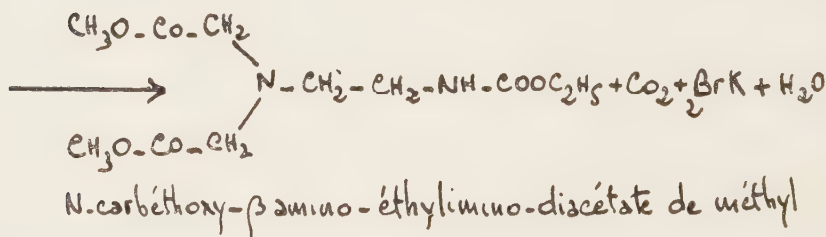
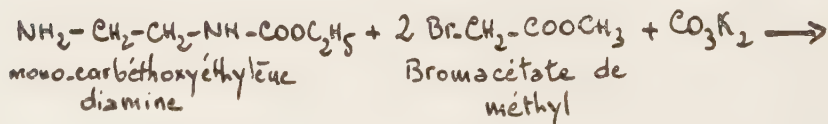
(20) JASHUNSKI, SMOLIN, ERMOLAEVA, SCHUCKIN, bulletin signalétique du C.N.R.S. n° 9, (1961), n° 22-7-22.034.

En effet, si nous coupons en N_1 , les deux groupements méthylacétates, il reste un di-acide à chaîne éthylène-diamine. Peut-être est-il possible, en présence d'un alcalin, de greffer sur ce di-acide deux molécules de monochloracétate de méthyle, pour reconstruire la molécule. Nous avons donc recherché cet acide.



C'est l'Ecole de Zurich, avec Schwarzenbach, qui nous éclaira quant à la manière d'obtenir dans de bonnes conditions, cet acide (30).

Ces auteurs synthétisent cet acide, à partir de la N-carbéthoxy-éthylène-diamine. Deux molécules de mono-bromacétate de méthyle réagissent sur cette molécule, en présence de carbonate de potassium neutre, après quatre heures de bain-marie bouillant, pour donner un N-carbéthoxy-β amino-éthylimino-diacétate de méthyle.

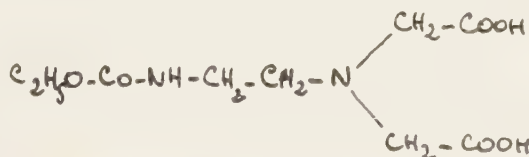


C'est une huile très visqueuse, incolore.

Traitée par la baryte, cette huile peut donner **deux sortes d'hydrolyses** :

1° Avec de la baryte en excès, les deux fonctions méthyliques et la fonction éthyluréthane disparaissent pour laisser le di-acide que nous recherchons.

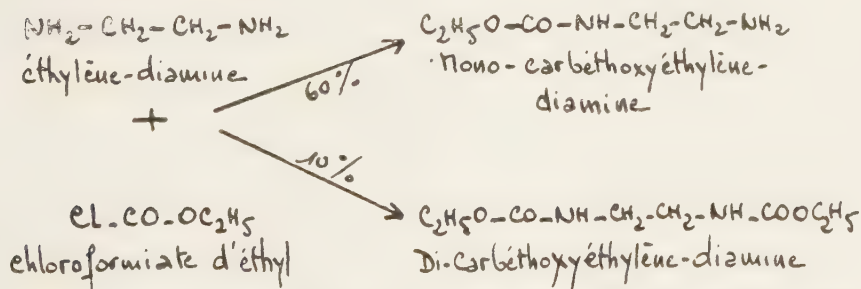
2° Avec de la baryte, en quantité équimoléculaire, la fonction éthyluréthane est conservée et donne un composé à propriétés également complexantes.



Acide Carbéthoxy-β-amino-éthylimino-diacétique

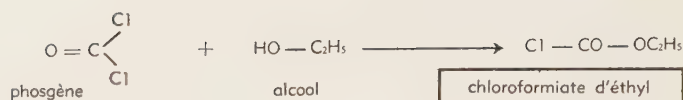
Acide carbéthoxy-β amino-éthylimino-diacétique.

La préparation de la N-carbéthoxy-éthylène-diamine est décrite par Moore, dans le « Journal Chemical Society » (25). Elle est calquée d'ailleurs sur la préparation de la mono-carbéthoxy-pipérazine. L'action sur l'éthylène-diamine, neutralisée par l'acide chlorhydrique 2N., en présence de vert de bromocrésol, du chloroformiate d'éthyle, conduit à la formation de deux dérivés : la mono-carbéthoxy-éthylène-diamine (60 % de rendement) et la di-carbéthoxy-éthylène-diamine (10 % de rendement).

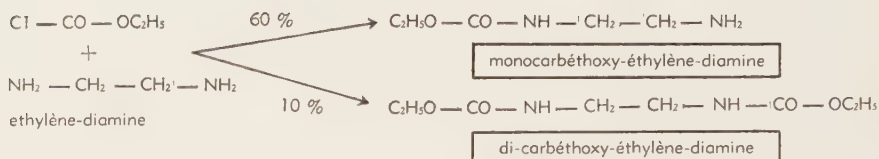


Le mono-ester carbamique de l'éthylène-diamine pouvait donc servir de base à la préparation du composé que nous recherchions. Nous avons résumé en un tableau les stades successifs de cette synthèse.

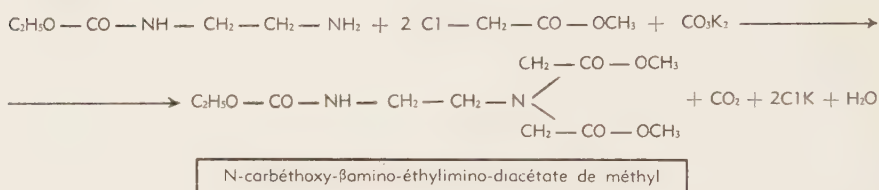
1^{re} PHASE



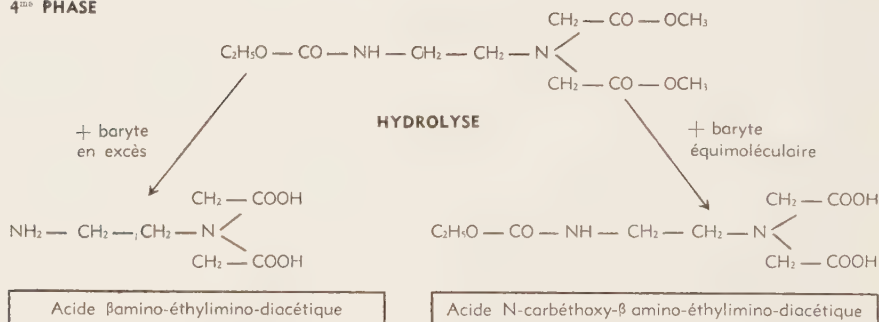
2^{me} PHASE



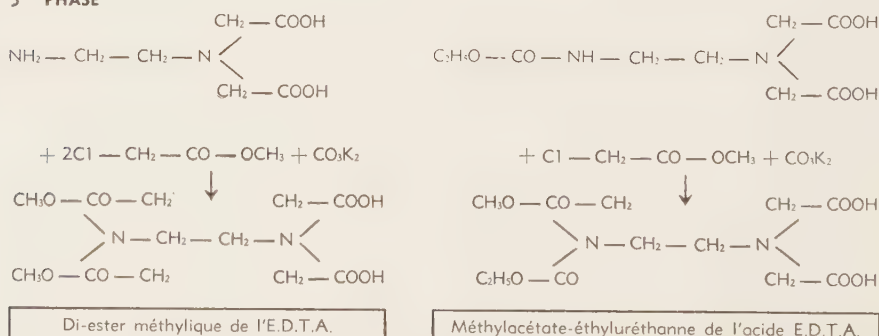
3^{me} PHASE



4^{me} PHASE



5^{me} PHASE

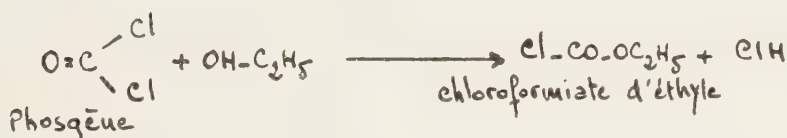


Nous allons maintenant revoir en détails, ces différents stades

1^{re} phase :

PREPARATION DU CHLOROFORMIATE D'ETHYLE

Le chloroformiate d'éthyle, dans sa préparation, nécessite de grandes précautions de manipulations. Le phosgène liquide, dans la glace, se combine avec l'alcool éthylique, avec une forte réaction exothermique, selon la réaction :



Le phosgène est placé dans un ballon à trois tubulures, refroidi dans la glace additionnée de chlorure de sodium. Il est surmonté d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant. Par l'ampoule à brome on fait arriver goutte à goutte, l'alcool éthylique. Dès les premières additions d'alcool, de fortes vapeurs de phosgène se dégagent ; aussi est-il nécessaire de travailler sous une hotte à forte aspiration et grande ventilation. Lorsque tout l'alcool a été ajouté, on laisse reposer une nuit, avant de distiller le chloroformiate. La distillation se fait également sous hotte et dans un appareil entièrement rodé pour éviter les risques d'intoxication. Le chloroformiate distille, à la pression ordinaire, à 95°.

C'est un liquide incolore, d'odeur caractéristique, lacrymogène, volatil.

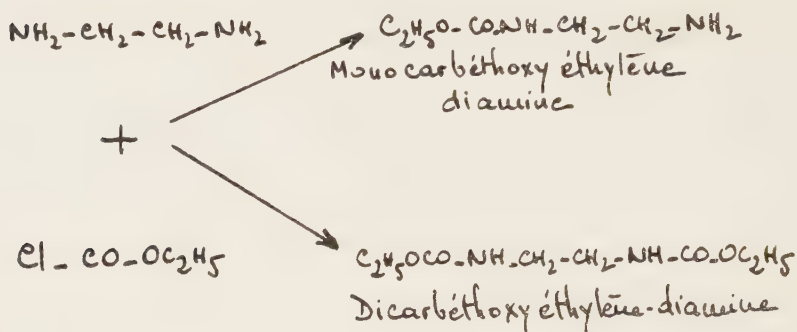
2^{me} phase :

PREPARATION DE LA MONO-CARBETHOXY-ETHYLENE-DIAMINE

Principe :

Le chloroformiate d'éthyle réagit plus rapidement sur l'éthylène-diamine, si l'acidité du milieu n'excède pas $\text{pH} = 4$, correspondant à la coloration du vert de bromocrésol (pH compris entre

3,8 et 5,4) l'éthylène-diamine étant une base forte, il est nécessaire d'ajouter au milieu réactionnel de l'acide chlorhydrique.



Aussi à une solution aqueuse concentrée d'éthylène-diamine colorée en bleu par 3 gouttes d'une solution alcoolique de vert de bromocrésol, on ajoute la quantité d'acide chlorhydrique 2N., pour faire apparaître la teinte verte de l'indicateur. Nous sommes alors à $\text{pH} = 4$, le plus favorable pour les conditions de l'expérience. L'addition, goutte à goutte du chloroformiate d'éthyle, à la burette, diminue le pH du milieu. Ceci est dû à la fixation sur l'éthylène-diamine du groupement éthyluréthane, avec libération d'acide chlorhydrique libre qui fait varier le pH ; chaque addition est suivie de vives agitations.

Cette diminution de pH doit être compensée ; le pH doit être ramené entre 3,8 et 5 par addition d'une solution saturée d'acétate de sodium qui fixe l'acide chlorhydrique et libère de l'acide acétique, c'est le tampon acide acétique-acétate de sodium qui sauvegarde l'acidité du milieu.

Chaque addition de chloroformiate d'éthyle est suivie d'intervalles plus ou moins longs, pour la réaction, avant l'addition de la solution d'acétate de sodium qui fixe l'acide chlorhydrique, pour ramener la teinte verte du vert de bromocrésol. Lorsque tout le chloroformiate a été ajouté, on laisse reposer un peu, en agitant de temps en temps, et on alcalinise franchement par la lessive de soude, pour libérer la base carbéthoxy-éthylène-diamine de son chlorhydrate et on fait trois extractions à l'éther. Ceci entraîne la di-carbéthoxy-éthylène-diamine formée : environ 8 à 10 % du rendement théorique.

La mono-carbéthoxy-éthylène-diamine reste en solution. On la précipite par relargage, avec du carbonate de potassium, jusqu'à saturation de la solution et on extrait très lentement à l'éther. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée dans le vide. Le résidu visqueux et incolore est distillé sous vide et bout à 135° sous 20 mm. de Mercure.

Rendement : 58 % de la théorie.

Les conditions opératoires que nous avons utilisées, sont celles décrites par Schwarzenbach (30) : elles nous ont permis d'obtenir le corps désiré avec un rendement voisin de celui annoncé par l'auteur.

MODE OPERATOIRE

Agents réactionnels :

Ethylène-diamine à 98 %.

Chloroformiate d'éthyle.

Acide chlorhydrique 2N.

Solution d'acétate de sodium à saturation dans l'eau.

Lessive de soude.

Carbonate neutre de potassium.

20 g. d'éthylène-diamine sont mis dans une fiole d'Erlenmeyer de 500 ml. (0,3 mole) et additionnés de 100 ml. d'acide chlorhydrique environ 2N. On ajoute alors 3 gouttes de solution alcoolique de vert de bromocrésol, qui donne une teinte bleue. On refroidit dans la glace et on continue d'ajouter l'acide chlorhydrique 2N, jusqu'à apparition de la teinte verte de l'indicateur. Il faut environ 250 ml. de HCl 2N. ; on laisse refroidir.

Dans deux burettes, on place dans l'une le chloroformiate d'éthyle : 36 g. (0,3 mole) et dans l'autre, la solution saturée

(30) SCHWARZENBACH, ANDEREGG, SCHNEIDER, *Helv. Chim. Acta* (1955), **38** 1147-1170.

d'acétate de sodium. On fait une première addition de chloroformiate d'éthyle, en agitant vivement et après bouchage de la fiole par un bouchon de caoutchouc, ceci pour éviter les déperditions de chloroformiate d'éthyle, très volatil et aussi lacrymogène et toxique. On laisse reposer 10 minutes, le milieu prend la teinte jaune de l'indicateur (diminution de pH), et on ajoute alors goutte à goutte l'acétate de sodium, jusqu'à réapparition de la teinte neutre verte. Pour mener à bien l'expérience, il est recommandé entre les deux intervalles d'addition de chloroformiate d'éthyle et d'acétate de sodium, d'attendre 5 à 10 minutes au début ; puis au fur et à mesure de la poursuite de la manipulation, ces temps s'accroissent lentement jusque vers la fin des intervalles de 20 minutes entre chaque addition car il y a, à la longue, au fur et à mesure de la disparition de l'éthylène-diamine libre, une sursaturation du milieu en chloroformiate d'éthyle et la réaction de fixation est plus longue, d'autant plus que le chloroformiate est rigoureusement insoluble dans l'eau. Quand tout est ajouté et ramené à la teinte neutre de l'indicateur par l'acétate de sodium, on laisse reposer une nuit, pour avoir une réaction aussi complète que possible. Le lendemain on alcalinise franchement par la lessive de soude, jusqu'à $\text{pH} = 9-10$ et on extrait trois fois par l'éther, dans une ampoule à décantation.

Cette extraction enlève la di-carbéthoxy-éthylène-diamine et l'excès de chloroformiate d'éthyle qui n'a pas réagi. L'éther séché et distillé sous vide, laisse un produit blanc en paillettes, cristallisées dans l'eau.

L'extraction de la mono-carbéthoxy-éthylène-diamine est très minutieuse car elle nécessite de grandes quantités de solvants et de corps reagant, pour une faible quantité de produit obtenu. On commence à saturer la solution préalablement traitée par l'éther, par du carbonate neutre de potassium cristallisé, en refroidissant dans la glace. Il faut bien s'assurer de la saturation du milieu, sinon le rendement en mono-carbéthoxy-éthylène-diamine est sérieusement diminué. Il y a aussi à noter la précipitation d'acétate de potassium en flocons qui gênent l'extraction. On extrait en ampoule à décantation de grand volume, par de grosses quantités d'éther (1 litre environ). On sèche l'éther sur sulfate de sodium anhydre et on l'évapore sous vide. Le résidu visqueux et incolore est distillé sous 20 mm. de mercure à $132^{\circ}-135^{\circ}$ et conservé à l'abri de l'air car il absorbe du gaz carbonique et de l'eau.

15 g. d'éthylène-diamine + 27 g de chloroformiate d'éthyle fournissent 17 g. de monocarbéthoxy-éthylène-diamine, soit un rendement de 51,5 % de la théorie.

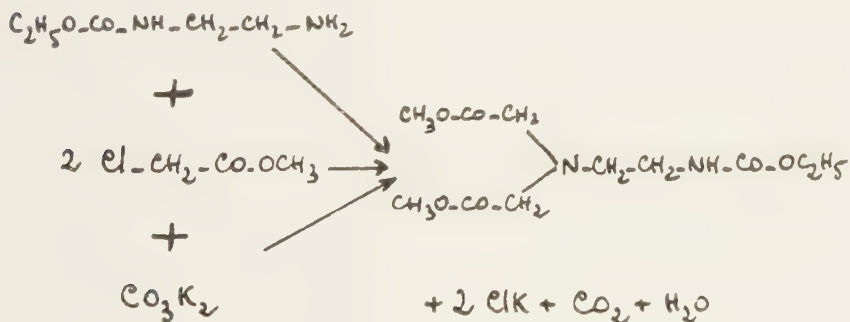
3^{me} phase :

PASSAGE AU DERIVE

N-CARBETHOXY-β AMINO-ETHYLIMINO-DIACETATE DE METHYLE

Principe :

La mono-carbéthoxy-éthylène-diamine réagit en fixant deux molécules de monobromacétate de méthyle, en présence de carbonate neutre de potassium, au bain-marie bouillant, après 4 heures et laisse un dérivé visqueux, légèrement jaune, extractible par l'éther : le dérivé N-carbéthoxy-β amino-éthylimino-diacétate de méthyle.



MODE OPERATOIRE

N'ayant à notre disposition que du monochloracétate de méthyle nous l'avons utilisé à la place du bromacétate de méthyle ; on arrive d'ailleurs au même résultat.

Agents réactionnels ::

Monocarbéthoxy-éthylène-diamine, 10 g. (0,068 mole).

Monochloracétate de méthyle, 14,8 g. (0,13 mole).

Carbonate neutre de potassium, 9,5 g.

On met les divers produits dans l'ordre indiqué. L'addition du carbonate de potassium provoque un dégagement gazeux qui se poursuit tout le temps du chauffage. Le ballon est muni d'un réfrigérant à reflux. Après 4 heures de chauffage au bain-marie, le milieu a pris une teinte ocre. On laisse refroidir, on extrait à l'éther en triturant si possible au mortier, car le produit très visqueux, adhère au chlorure de potassium formé, ce qui gêne l'extraction. On sèche l'éther sur sulfate de sodium anhydre et on l'évapore sous vide. Le résidu est légèrement jaune, de consistance visqueuse.

La purification de ce corps est difficile, car son point d'ébullition, très élevé : 113° sous 0,5 mm. de mercure. Il est donc difficilement distillable. Nous l'avons cependant distillé plusieurs fois, sous 3 mm. de mercure à 220° , mais à cette température, une grosse quantité du produit se dégrade et le rendement est abaissé. On lui a préféré une méthode moins rapide et moins sûre, mais dont le rendement est stable.

L'extraction à l'éther élimine le chlorure de potassium qui reste insoluble. Cette solution étherée contient donc, outre le produit désiré, un excès de mono-carbéthoxy-éthylène-diamine et de monochloracétate de méthyle. Si dans le milieu, on a mis un excès de mono-chloracétate de méthyle, on a quelques chances d'avoir combiné toute la mono-carbéthoxy-éthylène-diamine. Il reste à éliminer le monochloracétate de méthyle qui boue à 125° à la pression ordinaire. Donc, par chauffage prolongé sous vide, au bain-marie bouillant, on entraîne ainsi cet excès et l'on a le N-carbéthoxy- β amino-éthylimino-diacétate de méthyle à peu près pur.

Rendement : 56 % de la théorie.

Propriétés :

C'est une huile très visqueuse, incristallisable, insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques.

Masse moléculaire : 274.

Analyse : azote : calculé : 10,22 g %
trouvé : 9,57 g. %

4^{me} phase.

OBTENTION DE L'ACIDE β AMINO-ETHYLIMINO-DIACETIQUE

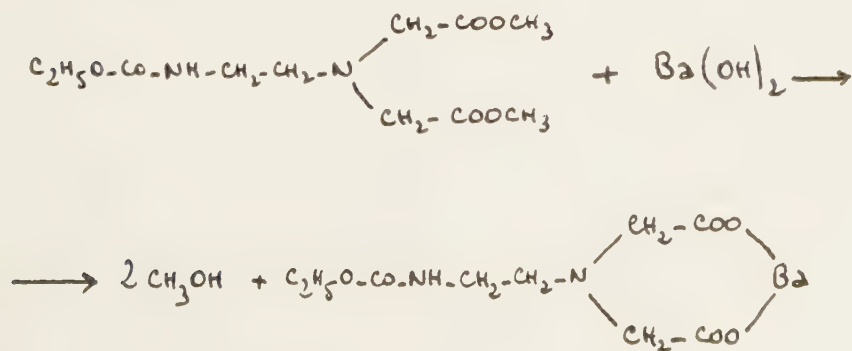
Principe :

Ce 4^{me} stade, quoique simple dans son processus réactionnel ; est de loin celui qui demande le plus de précautions de manipulation. Il s'agit, en effet, d'hydrolyser les deux fonctions esters méthyliques et la fonction ester carbamique. Pour cela, on utilise une solution de baryte à 8 H₂O, sensiblement 0,3 N, avec un excès de 40 % en poids du produit à hydrolyser, sinon l'hydrolyse est incomplète. Elle se fait pendant deux heures, au bain-marie bouillant. Puis le baryum fixé sur la molécule, à la place des fonctions esters, est précipité par la quantité calculée et mesurée d'acide sulfurique. Pour cela, il est nécessaire d'avoir titré au préalable, la solution de baryte sur de l'acide chlorhydrique 0,1 N. On laisse la précipitation de sulfate de baryum s'opérer toute la nuit. Le lendemain, on centrifuge et décante en filtrant ; puis la solution aqueuse ainsi obtenue, est évaporée sous vide au maximum. Le résidu doit cristalliser dans l'alcool.

MODE OPERATOIRE

Il y a deux éventualités dans cette hydrolyse :

1° Si une seule molécule de baryum se fixe sur la molécule la fonction ester carbamique n'est pas hydrolysée.



On met un léger excédant de baryte : 1 molécule de produit à hydrolyser pour 1,1 molécule de baryte à 8 H₂O. On utilise la solution de baryte 0,3 N. à 47,31 g par litre ; soit pour 6g. de produit à hydrolyser, 7,59 g. de baryte, soit 165 ml. de la solution de baryte 0,3 N.

2° Si on veut en plus hydrolyser la fonction ester carbamique, 1,5 molécule de baryte est nécessaire, donc il faut un gros excès de baryte (40 % en moins en poids) ; soit pour 6 g. de produit à hydrolyser, 9,66 g. de baryte, soit 215 ml. de la solution de baryte 0,3 N.

La solution de baryte 0,3 N. doit être préparée très minutieusement avec de l'eau bouillie pour éliminer au maximum le gaz carbonique dissous. Elle se dissout d'ailleurs incomplètement, laissant un résidu de carbonate de baryum et est conservée à l'abri de l'air pour éviter une carbonatation supplémentaire. Elle doit être titrée avant chaque usage par une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N.

On met donc le produit à hydrolyser (6 g.) dans la baryte (9,66 g.) suivant les conditions indiquées. Il s'y dissout complètement. On chauffe deux heures au bain-marie bouillant, sous réfrigérant à reflux. L'hydrolyse est alors totale. On laisse refroidir et on précipite tout le baryum fixé sur la molécule par la quantité calculée d'acide sulfurique en volume. Il est recommandé de mettre cette quantité d'acide sulfurique diluée dans l'eau. On laisse précipiter une nuit et on décante le lendemain en filtrant et centrifugeant. La solution limpide est concentrée sous vide par chauffage.

Purification.

Le produit en solution très concentrée dans l'eau est précipité à l'état amorphe par l'acétone, on gratte abondamment les parois du récipient et on décante l'acétone. Le produit visqueux reste au fond ; on reprend par chauffage avec l'alcool absolu, additionné d'eau au minimum. Il y a à la chaleur, par grattage, cristallisation d'un produit blanc. Il est purifié par précipitation par l'alcool, d'une solution aqueuse concentrée.

Propriétés :

C'est un produit blanc cristallisé, soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther et l'acétone.

Le rendement est assez faible car une partie de l'acide β amino-éthylimino-diacétique est entraîné avec le précipité de sulfate de baryum. Il est de l'ordre de 35 % et il est constant.

Point de fusion : 178°-180°.

Formule brute : $C_6 H_{12} O_4 N_2$.

Masse moléculaire : 176.

Analyse : azote : calculé : 15,9 g %
trouvé : 15,15 g %.

Cette molécule présente des propriétés complexantes signalées d'ailleurs par Schwarzenbach ; une solution de sulfate de cuivre très étendue dans l'eau est recolorée en bleu par addition de l'acide β amino-éthylimino-diacétique en solution dans l'eau.

L'acide N-carbéthoxy- β amino-éthylimino-diacétique a été également cristallisé dans les mêmes conditions. Sa purification se fait par recristallisations dans une solution à parties égales d'alcool et d'acétone.

Le rendement est aussi de l'ordre de 32-35 %.

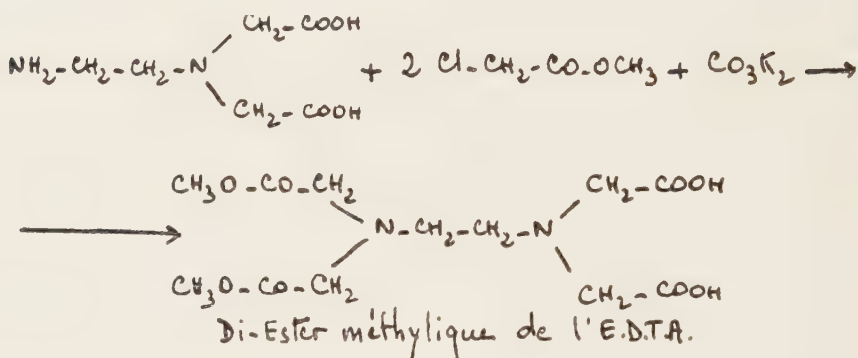
Point de fusion 192°-195°.

C'est un acide cristallisé blanc, soluble dans l'eau, plus soluble dans l'alcool que l'acide β amino-éthylimino-diacétique, insoluble dans les solvants organiques.

5^{me} phase :

TENTATIVE DE SYNTHÈSE
DE L'ACIDE DIMETHYLACÉTATE-N-ETHYLIMINO-DIACÉTIQUE

Nous sommes parvenus au dernier stade de cette séquence de réactions



Di-ester méthylique de l'E.D.T.A.

Agents réactionnels :

Acide β amino-éthylimino-diacétique.

Monochloracétate de méthyle.

Carbonate neutre de potassium.

La technique utilisée est la même que pour la préparation du carbéthoxy- β amino-éthylimino-diacétate de méthyle. L'acide β amino-éthylimino-diacétique est mis en contact avec le carbonate neutre de potassium. On mélange les deux produits cristallisés ; puis on fait tomber le monochloracétate de méthyle en excès, de telle façon que toute la poudre soit imbibée de monochloracétate et l'on porte 4 heures au bain-marie bouillant. Le milieu prend une teinte brune et un léger dégagement gazeux se produit. Les 4 heures écoulées, on laisse refroidir et on enlève par l'éther l'excès de monochloracétate de méthyle.

Extraction :

On arrive à extraire la plus grosse partie du produit par un mélange à parties égales d'alcool et d'eau, à l'ébullition ; on extrait par trois fois. Ceci entraîne une dissolution totale du carbonate de potassium en excès et d'une partie du chlorure de potassium formé, lors de la réaction. On met à la glacière ; le chlorure de potassium cristallise, sa précipitation est complète par addition d'alcool et entraîne des traces de carbonate neutre de potassium. L'addition d'alcool et d'acétone, à la solution hydro-alcoolique filtrée, donne une pseudo-cristallisation d'un produit très légèrement citrin que nous avons isolé.

Ce corps est à l'état amorphe, très soluble dans l'eau rigoureusement insoluble dans l'alcool et les solvants organiques.

Le taux d'azote de ce produit est de : 6,87 g. % ; or, s'il s'agissait du di-ester de l'E.D.T.A. méthylique, le taux d'azote théorique serait beaucoup plus élevé : 8,75 g. %.

L'acide β amino-éthylimino-diacétique a deux fonctions acides libres ; il y a dans le milieu réactionnel du carbonate neutre de potassium qui, lui, peut réagir sur ces deux fonctions acides et donner un dérivé di-potassique du di-ester de l'E.D.T.A. ; d'ailleurs, le produit amorphe obtenu, en solution dans l'eau, recoloré une solution de cuivre incolore, très étendue dans l'eau et donne donc l'apparition d'un complexe cuivrique. Cette solution du dérivé préparé est très légèrement alcaline à la phénol-phtaléine ; une goutte d'acide sulfurique 0,1 N. suffit à la décolorer. S'il y avait deux fonctions acides libres dans la molécule le pH de cette solution serait beaucoup plus bas. De plus, les solubilités du produit isolé correspondent à celles d'un sel et non à celles d'un acide libre.

Enfin le taux d'azote de 6,87 g. % ne correspond pas au di-ester méthylique de l'E.D.T.A. à deux fonctions acides libres. Le dérivé di-potassique de ce di-ester, par contre, avec une masse moléculaire de 396, a un taux d'azote de 7,07 g. % ; ce qui donne en comparant les chiffres, une erreur de 2,8 % par défaut.

Il semble donc bien que nous ayons préparé le di-ester méthylique de l'E.D.T.A., mais à l'état de sel di-potassique. Notre but

était de l'avoir à l'état d'acide libre, pour engendrer un di-hydrasé di-acide qui aurait pu avoir des propriétés remarquables, du point de vue analytique. Nous avons donc cherché à l'isoler.

Essai d'Obtention d'un Di-Ester à deux Fonctions Acides Libres

Nous avons d'abord essayé de l'isoler en le déplaçant de son sel, par l'acide chlorhydrique étendu. Seulement, la formule de notre di-ester comporte deux azotes et donne donc avec les acides, des sels, ici un chlorhydrate, ce qui empêche l'extraction par l'éther où ce chlorhydrate du di-ester de l'E.D.T.A. est insoluble. On ne peut donc isoler l'acide puisqu'il reste en solution dans l'eau à l'état de chlorhydrate.

Nous avons alors envisagé d'enlever ces ions potassiques sur une colonne de résine échangeuse d'ions.

Nous avons choisi une résine cationique faible : une Lewatit puis nous avons préparé notre colonne.

La résine est régulièrement disposée dans la colonne. Nous l'avons préparée par des lavages répétés à l'eau bi-distillée, à l'acide chlorhydrique à 10 % à la lessive de soude à 10 %, de nouveau à l'eau bi-distillée et à l'acide chlorhydrique.

La solution que nous devons faire passer à travers la colonne, est celle provenant du dernier stade de la synthèse du di-ester méthylique de l'E.D.T.A., après avoir débarrassé le milieu de l'excès de monochloracétate de méthyle, par des lavages à l'éther. Le résidu de l'extraction éthérée est repris par 25 ml. d'eau bi-distillée. Tout se dissout. La solution aqueuse comprend alors le di-ester méthylique de l'E.D.T.A. à l'état de sel di-potassique, le carbonate de potassium qui n'a pas réagi et le chlorure de potassium néoformé dans la réaction.

On passe cette solution à travers la colonne, à raison d'une goutte toutes les 15 secondes. Les ions alcalins traversent la colonne sans être retenus et colorent en rouge groseille la phénolphthaléine. Le carbonate de potassium est lui aussi dégradé et de l'acide carbonique gazeux est libéré dans la colonne, caractérisé par de nombreuses petites bulles, qui gênent un peu l'extraction. Le di-ester à l'état libre semble retenu sur la colonne de résine,

car la solution recueillie au bas de la colonne ne recolore pas une solution étendue et incolore de sulfate de cuivre.

On fait trois passages de colonne ; puis on élue par une solution d'acide acétique à 10 %, avec le même débit (1 goutte toutes les 15 secondes). La solution acétique est évaporée sous vide. Le résidu, à l'état d'acétate, est légèrement jaune et il est constitué par notre di-ester méthylrique de l'E.D.T.A., à l'état d'acétate et à deux fonctions acides libres.

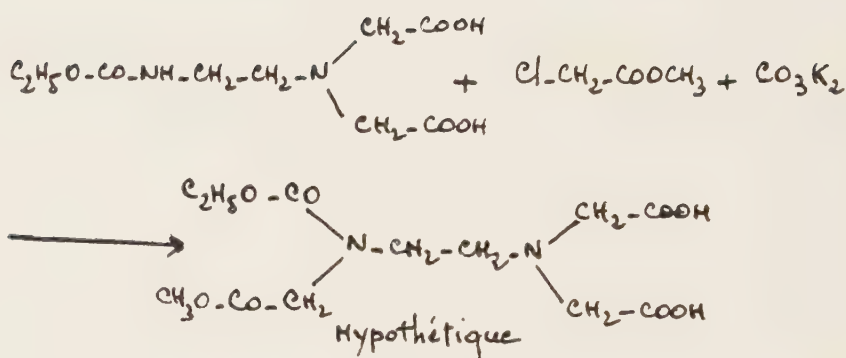
Seulement le rendement est déplorable et ce sont seulement quelques centigrammes de produit pur qui sont isolés.

Nous n'avons pas pu étudier les propriétés physiques de ce produit, vu les petites quantités obtenues. Nous nous sommes attachés à l'étude sommaire de son comportement complexométrique.

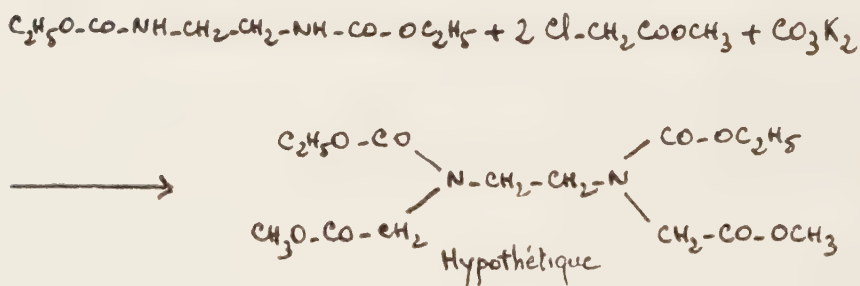
Une solution étendue incolore de sulfate de cuivre dans l'eau est colorée en bleu par addition de quelques parcelles de ce di-ester méthylrique-di-acide, mais la coloration n'est pas aussi intense que celle fournie, dans les mêmes conditions, par l'E.D.T.A. lui-même ou son sel disodique. Les fonctions **esters** semblent inhiber un peu la qualité d'agent complexant. Il est dommage que nous n'ayons pu continuer plus loin nos investigations ; car mettre au point un di-hydrazide-di-acide de l'E.D.T.A. à partir de ce di-ester, si les rendements avaient été plus importants, était le but que nous nous étions fixé et ce produit, si nous l'avions préparé, aurait peut-être présenté des qualités complexantes intéressantes.

Malgré tout, par une voie indirecte et laborieuse, nous avons montré que l'on pouvait préparer un dérivé di-substitué de l'E.D.T.A.

Nous avons encore essayé de fixer sur l'acide N-carbéthoxy- β amino-éthylimino-diacétique, ayant encore un hydrogène sur un atome d'azote, libre, une molécule de monochloracétate de méthyle pour obtenir un mono-ester-éthylurêthane à deux fonctions acides libres, mais sans succès. On retrouve les produits de départ non transformés.



De même avec la di-carbéthoxy-éthylène-diamine, ayant deux hydrogènes libres, mais sans succès, les azotes liés aux fonctions uréthannes, ne sont plus réactifs.



RESULTATS ET DISCUSSIONS

L'un des buts de ce travail était d'étudier l'influence des modifications de la molécule de l'acide éthylène-diamino-tétracétique sur ses propriétés complexantes, vis-à-vis des ions métalliques. C'est ainsi que les fonctions carboxyliques de la molécule ont été remplacées par d'autres groupements : esters, amides, hydrazides.

Nous avons rencontré divers échecs dans nos tentatives de synthèse et nous allons essayer d'en dégager la signification.

Tout d'abord, l'acide éthylène-diamino-tétracétique nous est apparu comme une molécule relativement peu réactive dont les groupes carboxyliques ne se prêtent pas à toutes les transformations classiques de la fonction acide organique. C'est ainsi qu'il nous a été impossible d'obtenir les chlorures et les anhydrides d'acides correspondants. De même les essais de condensation avec l'éthylène-diamine n'ont pas pu aboutir à la préparation de dérivés imidazoliques et l'urée n'a pas conduit à la formation d'une uréide. Il semble donc que les carboxyles sont incapables d'un comportement intégralement normal, vis-à-vis des divers réactifs.

Les échecs de condensation de l'acide éthylène-diamino-tétracétique avec plusieurs composés organiques complexes, comme la phénothiazine ou la pénicillamine, relèvent peut-être d'une autre cause. Dans ce cas, en effet, il est possible d'invoquer des facteurs stériques pour ces molécules dont l'encombrement est élevé.

Cette faible réactivité de la molécule d'acide éthylène-diamino-tétracétique a orienté notre travail vers l'obtention des esters. Quelles que soient les méthodes utilisées et les proportions relatives des réactifs, nous avons toujours obtenu la structure symétrique des tétra-esters sans qu'il soit possible de saisir les termes intermédiaires de la transformation progressive des quatre carboxyles moléculaires.

Nous avons utilisé un certain nombre d'alcools pour l'estérification de l'acide éthylène-diamino-tétracétique : les esters suivants ont pu ainsi être obtenus par les techniques classiques de la chimie organique :

Ester tétra-éthylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-méthylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-propylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-iso-propylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-butylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-iso-butylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-amylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-iso-amylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-cyclo-hexylique de l'E.D.T.A. ;
Ester tétra-chloro-éthylique de l'E.D.T.A. ;
Mono-iodo-méthylate du tétra-ester méthylique de l'E.D.T.A. ;
Di-iodo-méthylate du tétra-ester iso-amylique de l'E.D.T.A.

Quelques remarques peuvent être faites sur la préparation de ces dérivés.

L'estérification a été réalisée surtout avec des alcools primaires. Nous relevons cependant sur la liste deux alcools secondaires : l'alcool isopropylique et l'alcool cyclohexylique. Les rendements de ces deux alcools sont les plus faibles de la série. La réaction d'estérification semble donc plus complète si l'agent estérifiant est un alcool primaire.

L'échec constaté avec les alcools benzylique et phényléthylique s'explique par la facilité avec laquelle ces alcools peuvent donner des dérivés chlorés, en présence d'acide chlorhydrique.

Un certain nombre de ces dérivés ont été transformés en ammoniums quaternaires par action de l'iodure de méthyle. En utilisant les mêmes conditions opératoires, nous avons pu constater qu'il se formait de façon préférentielle le dérivé mono-iodo-méthyle : le rendement en est voisin de 90 %, alors que les dérivés di-iodo-méthylés ne s'obtiennent qu'avec un rendement qui ne dépasse pas 22 %.

On peut remarquer également qu'il ne se sépare pas du milieu réactionnel un mélange des deux produits possibles : la préparation est toujours orientée vers l'un ou l'autre des deux dérivés. On peut penser que dans un certain nombre de cas, le composé mono-quaternaire, insoluble dans les conditions de la réaction, se

sépare du milieu réactionnel et échappe ainsi à l'action de l'iodure de méthyle. Par contre, lorsque le dérivé mono-quaternaire est soluble, la réaction, se poursuivant aboutirait à la formation d'un dérivé symétrique.

Certains de ces esters nous ont permis de passer aux amides par réaction avec diverses amines. C'est ainsi que nous avons obtenu les composés suivants :

Ethylène-diamine-tétracétamide	Rendement	77 %
Ethylène-diamine-tétraméthylacétamide ..	»	76 %
Ethylène-diamine-tétra- (di-éthyl) -acétami- de	»	36 %
Ethylène-diamine-tétra-propylacétamide ..	»	60 %
Ethylène-diamine-tétra-n-butylacétamide ..	»	44 %
Ethylène-diamine-bis (diacéthyl-éthylène- pentamide)	»	20 %
Ethylène-diamine-tétra (β hydroxy-éthyl) acétamide	»	50 %
Ethylène-diamine-tétra (β chloro-éthyl) a- cétamide	»	31 %
Ethylène-diamine-tétra [bis (β hydroxy- éthyl)] l'acétamide	»	26 %

Les chiffres précédents montrent que l'ammoniac et les amines primaires réagissent en général plus facilement que les amines secondaires. De plus, les rendements obtenus en amides, sont le plus souvent inversement proportionnels à la masse moléculaire de l'amine réactionnelle.

Tous les composés nouveaux obtenus par ces méthodes ont été essayés quant à leur activité complexante, vis-à-vis des métaux.

Nous utilisons pour cela, la formation d'un complexe cuivrique de l'acide éthylène-diamino-tétracétique.

Une solution de sulfate de cuivre titrée, additionnée d'une solution titrée d'E.D.T.A. disodique, donne une coloration bleu vert pour une concentration en cuivre de l'ordre de 500 µg.

Parmi les dérivés préparés, nous avons constaté que bien peu en fait, conservaient la propriété chélatante du tétra-acide de départ.

Le di-ester-méthylque de l'E.D.T.A. préparé conserve cette propriété, mais elle ne semble pas être plus intense que celle fournie par l'acide. Les fonctions esters fixées sur la molécule semblent plutôt gêner la chélation et les colorations de la solution de cuivre avec l'E.D.T.A. et celle obtenue avec son di-ester, sont tout à fait superposables.

Par contre, la tétra-acéthydrazide de l'E.D.T.A. s'est révélée intéressante dans ses applications analytiques. Nous avons vu sa sensibilité dans la détection des ions cuivriques et ferriques. Cet essai était d'ailleurs dirigé car nous connaissions a priori la propriété de l'oxalylhydrazide de Gunnar Gran dont la structure rappelait notre hydrazide préparée.

Si le rendement en di-ester méthylque de l'E.D.T.A. avait été plus important, notre idée de mettre au point un di-ester-di-hydrazide nous aurait peut-être fourni un produit encore plus intéressant.

Parmi les autres produits synthétisés aucun ne conserve la propriété d'agent complexant. Il ne semble pas toutefois que ces corps soient dépourvus d'intérêt, étant donnée leur constitution, ils peuvent présenter certaines qualités dans les domaines de la chimie organique et de la pharmacologie.

CONCLUSION

1) Parmi toutes les molécules possédant des propriétés complexantes vis-à-vis des métaux, l'acide éthylène-diamino-tétracétique est sans conteste la plus utilisée. Nous avons essayé de modifier la nature même des groupements donneurs d'électrons de cette molécule, en préparant quelques dérivés fonctionnels.

2) Nous avons constaté l'impossibilité d'obtenir les chlorures et les anhydrides d'acides par les méthodes habituelles. Nous avons alors orienté notre travail vers l'obtention des esters par la méthode de Fischer. Cette technique générale connaît cependant quelques échecs, par exemple avec le glycol, les alcools benzylique et phényléthylique, le diméthylamino-éthanol.

Nous avons décrit un certain nombre de tétra-esters et étudié la cinétique de leur réaction de saponification.

3) Quelques esters ont été transformés en ammoniums quaternaires par l'iodure de méthyle, donnant des dérivés iodo-méthyliques. L'iodo-méthylate du tétra-ester méthylique et le dérivé di-iodé de l'ester iso-amylque ont été synthétisés. Nous avons essayé de trouver une interprétation valable du rendement très différent obtenu dans la préparation de ces dérivés.

4) Parmi tous les dérivés fonctionnels azotés de l'acide éthylène-diamino-tétracétique, un seul s'est révélé particulièrement intéressant : la tétra-acéthydrazide. Ce composé, facile à préparer, avec un rendement acceptable (43 %) possède des propriétés complexantes qui peuvent permettre son utilisation pour le dosage du cuivre par exemple.

5) Dans une dernière partie, nous appuyant sur des méthodes décrites par Schwarzenbach, nous avons réussi à obtenir un dérivé di-substitué : l'ester diméthylque de l'acide éthylène-diamino-tétracétique ; car jusque-là, la parfaite symétrie de cette molécule ne nous avait fourni que des dérivés tétra-substitués.

Par une voie indirecte et d'ailleurs laborieuse la préparation de cet ester di-substitué (diméthylque) est possible. Il possède comme l'acide des propriétés complexantes vis-à-vis, en particulier du fer et du cuivre.

VU, le Doyen :

At Home

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

LYON, le

29 NOV. 1962

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

Grand!

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARMFELD, J. Soc. Dyers Colorists (1948), **64**, 252.
2. BADINAND A., BOUCHERLE A., CHARBONNIER C., « Sur quelques dérivés fonctionnels de l'acide éthylène-diamino-tétracétique ». Bulletin de la Société chimique de France (1958), 1495.
3. BADINAND A., BOUCHERLE A., CHARBONNIER C., « Sur quelques dérivés fonctionnels de l'acide éthylène-diamino-tétracétique. II - Dérivés azotés, » Bulletin de la Société Chimique de France (1960), 382.
4. BADINAND A., BOUCHERLE A., ROCHE G., « Sur une réaction colorée des sels de cuivre avec la tétra-hydrazide de l'acide éthylène-diamino-tétracétique ». Bulletin de la Société de Pharmacie de Lyon », séance du 9-6-1959.
5. BADINAND A., QUINCY C., « Etude expérimentale de l'élimination du bismuth administré sous forme de chélate ». Thérapie (1959), **14**, 888.
6. Bergwerksgesellschaft Hibernia Akt. Ges. Brevet allemand n° 1.064. 952, by Wolfgang BARON and Joseph DISTELDORF, 10 septembre 1959, « Ethylene-diamino-tetra-acétonitrile » Chem. Abst. (1961), **55**, 10.323.
7. BERSWIRTH F.S., Brevet américain n° 2.428.353, Chem. Abst. (1947), **41**, 923.
8. CURTIUS et HILLE, « Aethylurethan aus Propionylazid (Aethylcarbaminsäureäthylester) ». J. Prakt. Chem. (1901), II, **64**, 408-415.

9. FIAT, Final Report n° 644, App. n° 19, 127-134.
10. FISCHER E., Ber. (1903), **36**, 2099 et 2594.
11. FISCHER E., « Ueber die Ester der Aminosäuren ». Ber. (1901), **34**, 433.
12. GRUNDY J.G., « Further notes on the suitability of metals for dyeing machinery ». J. Soc. Dyers Colorists (1938), **51**, 377.
13. GUNNAR GRAN, « Oxalyl-dihydrazid ». Analytica Chimica Acta (1956), **14**, 150.
14. HILL A.J. et ASPINALL S.R., « The preparation and cyclisation of mono-acyléthylènediamine ». J. Am. Chem. Soc. (1939), **61**, 822.
15. I.G. FARBEN INDUSTRIE, Rheinhold FICK and Heinrich ULRICH, inventors. « Amino Nitriles and Amino-Acids ». Brevet n° 811.938, Chem. Abst. (1937), **31**, 1044.
16. I.G. FARBEN INDUSTRIE, « Amino-Nitriles ». Chem. Abst. (1939), **33**, 2913.
17. Imp. Chem. Indust. Brevet américain n° 2.419.158 (1947).
18. Imp. Chem. Indust. Brevet américain n° 2.384.816, 18-9-1945.
19. JAGER Hubert, Pharmazie (1948), **3**, 536-537.
20. JASCHUNSKI, SMOLIN, ERMOLAEVA, SCHUCKIN, Ordjia-nokhidzé, « Di-éthyl-ester of ethylene-diamino-tetrace-tique acid ». Bulletin signalétique du C.N.R.S. n° 9, (1961), n° 22-7-22.034.
21. LADENBURG, Ber (1888), **27**, 2952.
22. LEVER BROS and UNILEVER L.T.D. Br. P. n° 574.504, 8 janvier 1946.

23. MARTELL and BERSWIRTH, Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc. (1948), **10**, 26.
24. MARTELL A. and CALVIN M., « Chemistry of the metal chelate compounds » (1956), Wendel Latimer ed., Englewood N.J.
25. MOORE, BOYLE, THORN, « N-Substituted Derivatives of Piperazine and Ethylene-diamine. Part I: The preparation of N-Mono-substituted Derivatives ». J. Chem. Soc. (1929), 43-49.
26. NILSSON G., « A new colour reaction on copper and certain carbonyl compounds ; Stockholm ». Acta Chimica Scandinavica (1950), **4**, 150.
27. REXOLIN CHIMICALS AKTIEBOLAG, « ethylenediaminetetracetoneitrile », Brit. n° 816.280, July, 8, 1959, Chem. Abst. . . (1960), **54**, 1322.
28. REYMOND S. and R.F. GEHRES, Pros. Soc. Expt., Biol. Med. (1950), **74**, 715.
29. SCHWARZENBACH, ANDEREGG, SCHNEIDER, « Complexons XXVI - The coördination tendency of N-substituted imino-acetic acids » Chem. Abst. (1956), **50**, 4.784-h.
30. SCHWARZENBACH and ANDEREGG and SCHNEIDER, « Über die Koordinationstendenz von N-Sustituierten Iminodiesigsäuren ». 13-VI-1955. Helvetica Chimica Acta (1955) **38**, 1147-1170.
31. SCHWARZENBACH et ACKERMANN, Komplexon XII - Die Homologen der Athylendiamin-tetraessigsäure und ihre Erdalkalikomplexe. « Helvetica Chimica Acta (1948), **31**, 1029-1048.
32. SCHWARZENBACH, Komplexon VI - « Neue Einfache Titrirmethoden zur Bestimmung der Wasserhärte ». Helvetica Chimica, Acta (1946), **29**, 811-818.

33. SCHWARZENBACH, ACKERMANN, RUCKSTUHL, « Komplexe - Neue derivate der imino-diessigsäure und ihre erdalkalikomplexe, beziehungen zwischen acidität und komplexbildung ». Helvetica Chimica Acta (1949), **32**, 1175.
34. SINGER and BERSWIRTH, Soap Sani. Chem. n° 3, **73**, 45-47.
35. STANDARD OIL DEVELOPMENT Co., « Rust Inhibitor for lubricating compositions ». Jeffrey, Bartlett, Abraham, Krischnenbaum, and Rudel. Brev. am. n° 2.680.094, Chem. Abst. (1954), **48**, 9860.
36. WALDMANN E. et CHWALA A., Ber. (1941), **74**, 1763.
37. WESTERBACK S. MARTELL A., Ethylenediaminetetra (methylenephosphonic) acid, Nature (1956), **178**, 321.

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	13
Plan de travail	17
Généralités sur l'acide éthylène-diamino-tétracétique	18
Travaux personnels	27
Action des agents de chloruration	28
Essai de préparation des anhydrides de l'E.D.T.A.	29
Estérification de l'E.D.T.A.	30
Préparation de l'ester tétra-éthylque	34
Esters de l'E.D.T.A. préparés	38
Tableau récapitulatif des esters préparés	44
Corps dérivés directement des esters préparés de l'E.D.T.A.	46
Dérivés amidés	48
Ethylène-diamine-tétra-acéthydrazide	64
Synthèse d'un dérivé di-substitué de l'E.D.T.A.	73
Stades successifs de la mise au point d'un dérivé di-substitué	76
Résultats et discussions	91
Conclusion	95
Bibliographie	97
